

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1960

THÈSE

N° 81

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

MEIMOUN ADRIEN GEORGES

Interne à l'Hopital Psychiatrique de la Charité-sur-Loire (Nièvre)

Né le 14 Février 1930 à EL ARIANA (Tunisie)

Présentée et soutenue publiquement le 8 Février 1960

Contribution
à l'Étude du Tartrate d'Alimémazine
en Thérapentique Psychiatrique
à propos de 38 Observations

Président : M. J. DELAY, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553815_0001

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1960

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

MEIMOUN ADRIEN GEORGES

Interne à l'Hopital Psychiatrique de la Charité-sur-Loire (Nièvre)

Né le 14 Février 1930 à EL ARIANA (Tunisie)

Présentée et soutenue publiquement le

1960

Contribution
à l'Étude du Tartrate d'Alimémazine
en Thérapeutique Psychiatrique
à propos de 38 Observations

Président : M. J. DELAY, Professeur



A LA MEMOIRE DE MA MERE,

A MON PERE,

A MES FRERES ET SŒURS,

A TOUTE MA FAMILLE.

A MA FEMME,

A MES ENFANTS.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GEORGES LECOMTE

Médecin-Chef des Hôpitaux Psychiatriques.

*En remerciement pour sa bienveillance à notre égard
et l'amical enseignement qu'il a bien voulu nous prodiguer
à l'occasion de notre internat dans son service.*

Qu'il veuille trouver ici l'assurance de notre respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN-YVES ACHALLE,
Médecin-Chef des Hôpitaux Psychiatriques.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE LOO,
Médecin-Chef des Hôpitaux Psychiatriques.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CLAUDE BALIER,
Médecin-Chef des Hôpitaux Psychiatriques.

En témoignage de notre respectueuse considération.

A MONSIEUR JEAN BACQUELIN,
Pharmacien-Chef à l'Hôpital Psychiatrique.

AU DOCTEUR JEAN-PIERRE DUFLOT,

AU DOCTEUR ANDRE FADEUILHE,
Electroencéphalographiste consultant à l'Hôpital Psychiatrique.

A MES CAMARADES D'INTERNAT
DE L'HOPITAL PSYCHIATRIQUE DE LA CHARITE-SUR-LOIRE.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. DELAY,

Professeur de la clinique des maladies mentales et de l'encéphale
à la Faculté de Médecine de Paris,

Membre de l'Académie nationale de Médecine,

Membre de l'Académie Française,

Chevalier de la Légion d'Honneur,

qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A MESSIEURS LES MEMBRES DE NOTRE JURY DE THESE

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A.), BÉNARD (H.), BROcq (P.), BULLIARD (H.),
 CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), CHEVALLIER (P.),
 DEBRÉ (R.), DONZELOT (E.), GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.),
 HALPHEN (E.), HARVIER (P.), HAZARD (R.), HEUYER (G.),
 LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LAUBRY (C.), LÉVY-SOLAL (E.),
 LHERMITTE (J.), LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.),
 MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.),
 MOREAU (R.), MULON (P.), OLIVIER (E.), RICHET (C.),
 STROHL (A.), TANON (L.), VELTER (E.).

DOYEN	Léon BINET Membre de l'Institut.
ASSESEUR	Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G.).
Anatomie (Chaire à titre personnel)	DELMAS (A.).
Anatomie pathologique	DELARUE (J.).
Anesthésiologie	BAUMANN (J.).
Bactériologie	FASQUELLE (R.).
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.).
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.).
Biologie médicale	FAUVERT (R.).

Cancérologie médicale et sociale . . .	BERNARD (J.).
Clinique carcinologique (Institut G. Roussy)	REDON (H.).
Clinique cardiologique (Broussais) .	MOUQUIN (M.).
Cliniques chirurgicales	{ Beaujon . . . SICARD (A.).
	{ Cochin . . . QUÉNU (J.).
	{ Hôtel-Dieu MÉNÉGAUX (G.).
	{ St-Antoine. GOSSET (J.).
	{ Salpêtrière MOULONCUE (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades) .	FÈVRE (M.).
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.).
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de).
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.).
Clinique endocrinologique (Pitié) .	DECOURT (J.).
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.).
Clinique gynécologique (Broca) . . .	FUENCK-BRENTANO (P.).
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.).
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.).
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.).
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.).
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.).
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.).
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.).

	Broussais ..	GENNES (L. de).
Cliniques médicales	{ Cochin ..	JUSTIN-BESANÇON (L.).
	{ Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.).
	{ Lariboisière	SOULIÉ (P.).
	{ Pitié ..	DREYFUS (G.).
	St-Antoine	KOURILSKY (R.).
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.).
Clinique médicale propédeutique ..		PASTEUR VALLERY-RADOT (L.).
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.).
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		PETIT-DUTAILLIS (D.).
Cliniques obstétricales	{ Baudelocque	LACOMME (M.).
	{ Port-Royal ..	N...
	{ Tarnier	VARANGOT (J.).
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.).
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.).
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.).
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)		BERNARD (E.).
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.).
Clinique de puériculture (St-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.).
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.).
Clinique stomatologique (Pitié) ..		DECHAUME (M.).
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		SÉNÈQUE (J.).

Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.).
Clinique urologique (Cochin)	FEX (B.).
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	DJOURNO (A.).
Embryologie	GIROUD (A.).
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J.).
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)	DEPARIS (M.).
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.).
Hygiène et médecine préventive . .	JOANNON (P.).
Médecine du Travail	DESOILLE (H.).
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE (R.).
Parasitologie	GALLIARD (H.).
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.).
Pathologie exotique	LAVIER (G.).
Pathologie expérimentale et compa- rée	LENÈGRE (J.).
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre per- sonnel)	MERKLEN (F.-P.).
Pathologie médicale	N...
Pathologie et thérapeutique généra- les	GARCIN (R.).
Pharmacologie et matière médicale .	CHEYMOL (J.).
Physiologie	BINET (L.).
Physiologie (chaire à titre personnel)	BARCETON (D.).
Physique médicale	DOGNON (A.).

Radiologie médicale	DESCREZ (H.).
Technique chirurgicale	PATEL (J.).
Thérapeutique	BROUET (G.).

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

MM.

Anatomie	{ CABROL (C.). COUINAUD (C.). OLIVIER (G.). GAUTHIER-VILLARS (M ^{lle} P.), pr. s. ch.
Anatomie pathologique	{ BUSSER (F.). GOUYGOU (Ch.). ORCEL (L.). PAILLAS (J.).
Anesthésiologie	VOURC'H (G.). NÉVOT (A.), pr. s. ch.
Bactériologie	{ BARBIER (P.). CHRISTOL (D.). TOURNIER (P.).
Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOSKI (J.), m. conf. SCHAPIRA (G.), m. conf.
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.), m. conf.
Carcinologie	{ DENOIX (P.). MATHE (G.).
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.).

Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.).
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.).
Hématologie	} BILSKI-PASQUIER (G.). DAUSSET (J.).
Histologie	
	} COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.).
	RACADOT (J.).
Hydrologie	CORNET (A.).
Hygiène	} BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (M ^{me} L.).
Maladies infectieuses	} BASTIN (R.). DUPONT (V.).
Médecine légale	} DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.). FOURNIER (E.).
Médecine du travail	ALBAHARY (C.).
Neuro-chirurgie	DAVID (M.).
Neurologie	LHERMITTE (F.).
	GRANJON (A.).
	HERVET (E.).
	LE LORIER (G.).
Obstétrique	< MORIN (P.). MUSSET (R.).
	ROBEY (M.).
	THOYER-ROZAT (J.).
Ophtalmologie	> BRÉCEAT (P.). SARAUX (H.).

Orthopédie	{	JUDET (R.).
	}	RAMADIER (J.).
Oto-rhino-laryngologie		DEBAIN (J.).
Parasitologie	{	BRUMPT (L.-C.), pr. s. ch.
	}	CHABAUD (A.).
		BARCAT (J.).
		BINET (J.-P.).
		CAUCHOIX (J.).
		CHATELIN (C.-L.).
		DUBOST (Ch.).
		DUBOST (Cl.).
		FAUREL (J.).
Pathologie chirurgicale		FLABEAU (F.).
		GERMAIN (A.).
		LAURENCE (G.), agr. per.
		LORTAT-JACOB (J.-L.).
		LOYGUE (J.).
		MERCADIER
		PERROTIN (J.).
		ROBERT (H.).
		THOMERET (G.).
Pathologie exotique		SCHNEIDER (J.).
		CROSNIER (J.).
		HARTMANN (L.).
Pathologie expérimentale	{	LÆPER (J.).
	}	MAURICE (J.).
		PLAS (F.).
		RICHET (G.).

	AUSSANNAIRE (M.).
	BOUR (H.).
	BOUVIER (J.).
	BOUVRAIN (Y.).
	BRICAIRE (H.).
	BRISSAUD (H.).
	BROCARD (H.).
	BUGE (A.).
	CASTAIGNE (P.), m. conf.
Pathologie médicale	CATINAT (J.).
	CONTAMIN (F.).
	COURY (C.).
	FREZAL (J.).
	HOUSSET (E.).
	LAROCHE (Cl.).
	LESOBRE (R.).
	MACREZ (C.).
	NICK (J.).
	PEQUIGNOT (H.), m. conf.
	ROYER (P.).
	WOLFROMM (R.).
	JOSEPH (R.).
Pédiatrie-Puériculture	MANDE (R.).
	MOZZICONACCI (P.).
	POLONOVSKI (C.).
	ROSSIER (A.).
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.), pr. s. ch.
	BOISSIER (J.).
	LECHAT (P.).
Physiologie	PARROT (J.), pr. s. ch.
	DEJOURS (P.).

Physique médicale	GOUGEROT (L.), m. conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.).
Psychiatrie	PICHOT (P.).
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.).
Rhumatologie	DELBARRE (F.).
Stomatologie	CERNÉA (P.).
	CHAPUT (M ^{me} A.), m. c. agr.
	GRELLET (M.).
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.).
	LAMOTTE (M.).
Urologie	QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

MM.

Clinique chirurgicale	}	ABOULKER (P.).
		AMELINE (A.).
		HUGUIER (J.).
		LÉGER (L.).
		OLIVIER (C.).
		PADOVANI (P.).
		POILLEUX (F.).
		ROUX (M.).
		VERNE (J.-M.).
		HAGUENEAU (J.), pr. s. ch.
Clinique médicale	}	BOUDIN (G.).
		CONTE (M.).
		DOMART (A.).
		MILLIEZ (P.).
		PERRAULT (M.).
		RAMBERT (P.).
		THIEFFRY (S.).
		TURIAF (J.).

Clinique neuro-rhumatologique	SÈZE (S. de).
	GRASSET (J.).
	LEPAGE (F.).
Clinique obstétricale	MAYER (M.).
	MERGER (R.).
	RAVINA (J.).
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.).
	OFFRET (G.).
Clinique oto-rhino-laryngologique . .	MADURO (R.).
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.).
Clinique psychiatrique	BARUK (H.).
Clinique urologique	KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.), pr. s. ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J.), pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.), pr. s. ch.
Secrétaire général de la Faculté . . .	M. LENA (J.).
Secrétaires	M ^{me} BEURLAND (H.), M ^{lle} CHAIN- TREUIL (G.), M ^{lle} HURÉ (A.).
Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.).
Conservateurs	M ^{lles} DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.).
Bibliothécaires	M ^{me} CONTET (J.), M ^{lles} LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

INTRODUCTION

Longtemps symptomatiques, les thérapeutiques psychiatriques n'eurent à leur disposition qu'un arsenal chimiothérapique à base de bromures, de chloral, de dérivés de la malonylurée, d'opiacés ou simplement de banales médications d'origine végétale (valériane, crataegus, ballotte, passiflore, etc...).

L'avènement, à partir de 1920, de thérapeutiques étiologiques tendit à reléguer au deuxième plan les sédatifs. C'est la gamme des pyrétothérapies, de la malariathérapie, des méthodes chimico-physiothérapiques : cure de Sakel, cardiazol de Von Meduna, choc acétylcholinique de Fiamberti, et surtout électro-choc de Cerletti, thérapeutique souvent irremplaçable, mais aux indications limitées.

Au sommet de l'édifice thérapeutique, les substances psychotropes, dont on a pu dire, prématurément peut-être, qu'elles annonçaient la disparition définitive des sismothérapies, se multiplient à une cadence accélérée qui témoigne de leur irréfutable efficacité.

Efficacité née de la polyvalence de leur activité thérapeutique : si en effet leur indication majeure et incontestable réside dans les états psychotiques aigus où prédominent l'agitation et l'excitation psycho-motrice, le recul du temps permet actuellement de créditer les psychotropes de succès spectaculaires dans les psychoses chroniques, systématisées ou dissociatives. Par leur action sur les phénomènes hallucinatoires, par le remaniement qu'elles suscitent dans les structures délirantes, ces médications ont d'abord contribué à transformer l'atmosphère asilaire, rendant désuète et désormais impopulaire la notion de « quartiers d'agités ». Bien plus, elles autorisent, chez des malades naguère voués à la stagnation dans des « quartiers de chroniques », des rémissions ou des atténuations suffisantes pour permettre la réadaptation puis la réinsertion sociales, sous condition d'un traitement ambulatoire indéfiniment poursuivi.

Le mécanisme de leur action paraît en outre mieux précisé que celui des traitements de choc : ces substances agissent directement au niveau du cerveau, et surtout au niveau de la substance réticulée basilaire, capitale dans les transmissions psycho-neuro-physiologiques.

L'action, variable selon la structure chimique, sur cette substance réticulée se réduit schématiquement à l'excitation ou l'inhibition de sa partie descendante ou ascendante. Cette électivité théorique d'action permet de comprendre la spécificité thérapeutique de tel ou tel produit sur un type psychopathique défini.

C'est ainsi que, à la suite de Delay (1958), on peut diviser les substances psychotropes en :

- psycholeptiques, qui abaissent l'activité mentale,
- psychoanaleptiques, qui la stimulent (amines dites psychotoniques, iproniazide, imipramine, etc...),
- psychodysleptiques, qui la dévient (hallucinogènes, mescaline, acide lysergique, psilocybine, etc...).

C'est au premier groupe qu'appartiennent les neuroleptiques. Ceux-ci sont issus d'un double courant de recherches pharmacologiques : l'un, à partir d'une pharmacopée hindoue millénaire d'origine végétale, aboutit à l'isolement des extraits, partiels ou totaux, du *Rauwolfia Serpentina* Benthami, qui, d'abord utilisés pour leurs propriétés hypotensives, trouvent dès 1953-54 leur place dans la thérapeutique psycholeptique sous réserve d'une majoration des posologies.

Un deuxième courant, né de préoccupations chirurgicales, est constitué par les recherches de Laborit sur la déconnexion neuro-végétative obtenue par les sympathicolytiques. Ces recherches aboutissent à la synthèse, en 1950, de la *chlorpromazine* (4560 R.P.). Après son emploi, dès 1952, dans les hibernothérapies, ce dérivé de la phénothiazine trouve par la suite son application psychiatrique en tant que potentialisateur des barbituriques auxquels on l'associe dans les narcothérapies (mélange de Cloetta et autres cocktails utilisés dans les cures de sommeil). Enfin l'emploi du produit isolé met en relief, outre une action hypnique particulière, une action psycho-sédative propre doublée d'une action réductrice des mécanismes psychotiques.

Depuis, le groupe des phénothiazines s'est enrichi de nombreuses substances synthétiques de structure moléculaire voisine et d'action comparable, avec toutefois des variantes quantitatives ou qualitatives.

Le produit de base, connu depuis 1947, est la *prométhazine* (3277 R.P.) antihistaminique et antiparkinsonien au premier chef, mais aux applications psychiatriques relativement limitées, car d'effet transitoire et épuisable.

La *promazine* a des effets voisins de la *chlorpromazine*, mais quelques cas d'agranulocytose ont pu lui être imputés.

D'origine allemande, la *mépazine* est comparable à la chlorpromazine, mais possède des effets neuro-végétatifs opposés, d'où l'intérêt théorique de l'association de ces deux produits.

La *méthopromazine* (4632 R.P.) est une drogue analogue, moins puissante que la chlorpromazine, mais plus maniable et par suite mieux adaptée aux cures ambulatoires.

La *prochlorpémazine* (6140 R.P.) antiémétique à faible dose, possède également des propriétés neuroleptiques, mais son emploi est relativement limité par l'éventualité de troubles extra-pyramidaux intéressant l'axe corporel et le segment céphalique, et parfois d'un syndrome excito-moteur avec mouvements anormaux et spasmes toniques, d'allure hystérique car sensibles à la persuasion.

Signalons enfin l'*acépromazine* (1522 CB) et la *lévomépromazine* (7044 RP), cette dernière permettant des posologies inférieures à celles de la chlorpromazine et susceptible par ailleurs d'influencer favorablement les états dépressifs.

Tous ces corps possèdent en commun une série de propriétés originales. Ce sont avant tout des effets favorables :

- action psycho-sédative à type d'indifférence, sans effet narcotique à forte dose,
- action inhibitrice sur l'agitation, l'excitation et l'agressivité,
- action réductrice des troubles psychotiques, particulièrement des troubles thymiques et de la conscience vigile.

Mais le passif des neuroleptiques peut être crédité de nombreux inconvénients qui sont actuellement bien connus.

Si, selon la formule de DENIKER (1957), les accidents graves (phlébites, thromboses, embolies, collapsus, agranulocytose, perforations gastriques) sont les plus rares, les incidents banaux sont de constatation fréquente.

Il s'agit d'indurations douloureuses aux points d'injection, d'incidents cardio-vasculaires (de l'hypotension modérée à la lipothymie orthostatique, tachycardie chlorpromazinique ou bradycardie résérpinique), anomalies de la thermostase (baisses ou clochers thermiques fugaces), effets neuro-végétatifs (sécheresse de la bouche, atonie intestinale ou au contraire hyperpéristaltisme résérpinique, larmolement, rhinite, etc...), effets métaboliques (de la bouffissure tégumentaire à l'obésité œdémateuse).

Plus rares sont l'ictère chlorpromazinique et les accidents cutanés concernant en particulier le personnel soignant.

Mais la conjoncture la plus fréquente et à la fois la plus riche en enseignements théoriques réside dans la constatation de syndrômes neurologiques divers, connus dès l'avènement de ces produits, mais récemment systématisés par une étude de Sigwald et collaborateurs (Sigwald, Bouttier et Courvoisier, 1959).

Ils peuvent se manifester par un syndrome akinétique (avec attitude figée, perte des mouvements automatiques) ou akinéto-hyper-tonique (avec pseudo-parkinsonisme), attribués souvent aux phéno-thiazines et surtout aux dérivés rauwolfiens.

Plus rarement, et surtout avec les phénothiazines pipérazinées (prochlorpémazine, 6140 R.P.) c'est un syndrome diskinéto-hyper-tonique (syndrome cervico-linguo-masticateur de Delay, akathisie, tasikinésies, balancements du corps, gestes stéréotypés, etc...).

Signalons encore, outre ces syndrômes d'origine extra-pyrami-dale, l'apparition possible de manifestations épileptiques, liées à une activation, probablement sous-corticale, de comitialités frustrées par les neuroleptiques.

Si la bénignité et la rétrocession avec l'arrêt du traitement ou l'ajustement posologique sont la règle, le syndrome neuroleptique psychique fait d'inhibition, de ralentissement idéo-moteur et d'indif-férence affective n'en reste pas moins, et malgré les palliatifs pro-posés (caféine, heptaminol, thiamine à forte dose, prométhazine, anti-parkinsonniens, etc...) un handicap regrettable pour les malades à la fois, et paradoxalement, « améliorés et aggravés par la maladie neuroleptique » (Le Guillant et collaborateurs, 1957).

C'est dire l'intérêt qui s'attache à la découverte, à l'étude phar-macologique et clinique d'un plus récent dérivé de la phénothiazine, pourvu de propriétés à la fois antihistaminiques et neuroleptiques, et paraissant dépourvu d'effets secondaires gênants : le tartrate d'ali-mémazine (6549 R.P.), spécialisé sous le nom de Théralène.

1^{re} Partie

LE TARTRATE D'ALIMEMAZINE

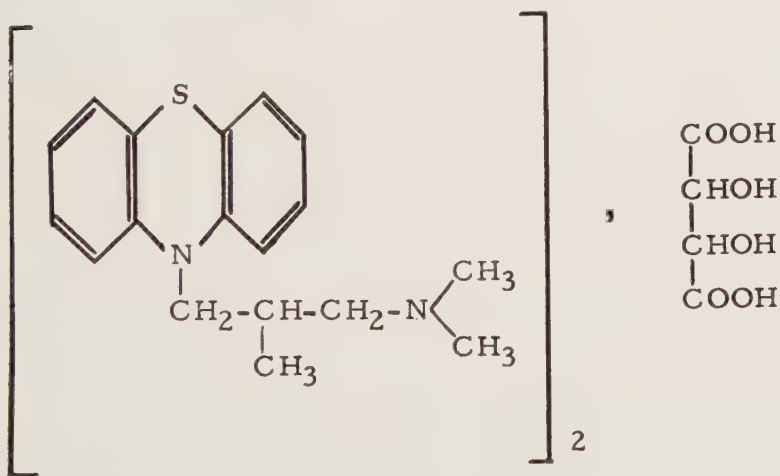
A) GENERALITES :

a) *Définition.* — Répondant également aux noms génériques de Triméprazine ou de Témaril dans la nomenclature américaine, le 6549 R.P., spécialisé en France sous le nom de Théralène, est le tartrate d'alimémazine, dénomination commune du

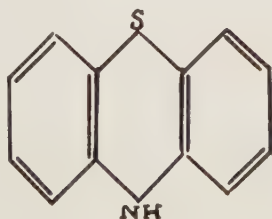
tartrate neutre de (méthyl-2' diméthylamino-3' propyl) 10 phénothiazine.

b) Formule chimique.

Sa formule brute $(C_{18} H_{22} N_2 S)_2 C_4 H_6 O_6$, se développe ainsi



à partir de la phénothiazine



c) *Propriétés physico-chimiques.*

De poids moléculaire : $596,88 + 150,09 = 746,97$, c'est une poudre fine, blanche, presque inodore, non hygroscopique, se colorant à la lumière vive, facilement soluble dans l'eau et le méthanol, légèrement soluble dans le chloroforme et l'éthanol, pratiquement insoluble dans l'éther et le benzène.

Le point de fusion instantané est voisin de 163° , le pH de la solution aqueuse à 2 % est compris entre 5 et 7.

d) *Propriétés physiologiques.*

Les études pharmacologiques expérimentales ont été conduites par S. Courvoisier, Ducrot, Fournel et Julou en opérant comparativement avec le plus usuel des dérivés phénothiaziniques, la chlorpromazine. Elles ont abouti aux données suivantes que nous rappellerons succinctement.

ACTION SUR LE SYSTÈME CARDIO-VASCULAIRE

1° *Effets tensionnels.* — Le 6549 R.P. exerce sur la pression artérielle du chien et du chat chloralosés, sur celle du lapin uréthanisé ou même du rat éveillé, des effets hypotenseurs modérés et d'assez courte durée, et de toute façon très inférieurs à ceux du 4560 R.P.

2° *Action sur le cœur.* — A doses thérapeutiques, l'alimémazine ne provoque aucune perturbation du tracé électrocardiographique, sauf un léger ralentissement cardiaque, imputable au ralentissement métabolique général.

Par ailleurs, le produit a une action antifibrillante aux faibles doses.

3° *Action anti-œdémateuse.* — Sur le syndrome œdémateux provoqué par l'injection intrapéritonéale de dextrane chez le rat albinos, le 6549 R.P. se montre doué des mêmes propriétés protectrices que le 4560 R.P.

ACTION SUR LE SYSTÈME ORTHOSYMPATHIQUE

Comme la chlorpromazine, mais à un degré moindre, l'alimémazine s'avère sympatholytique faible.

1° *Action périphérique.* — Le 6549 R.P. atténue les effets hypertenseurs de l'adrénaline ou de la nor-adrénaline, à des doses où la chlorpromazine en provoque l'inversion. Sur la fibre lisse, l'action antagoniste de l'adrénaline apparaît environ cinq fois plus faible que celle de la chlorpromazine.

2° Vis-à-vis des réflexes vaso-moteurs complexes, le 6549 R.P. se montre beaucoup moins inhibiteur que la chlorpromazine, et en particulier, ne provoque pas d'hypotension orthostatique chez le chien chloralosé, à des doses où le phénomène est la règle avec le 4560 R.P.

3° *Action sur les ganglions.* — L'action sympatholytique du produit ne permet pas de mettre en évidence une action ganglioplégique éventuelle sur le système orthosympathique, d'après la technique habituelle ganglion cervical supérieur-membrane nictitante du chat.

ACTION SUR LE SYSTÈME PARASYMPATHIQUE

Quoique faible, l'action parasympatholytique du 6549 R.P. semble être supérieure à celle de la chlorpromazine, mais inférieure toutefois à celle de l'isothazine (diéthylamino-2' propyl - 10 phénothiazine).

ACTION SUR LA FIBRE LISSE

Le produit possède une activité antispasmodique légèrement supérieure à celle de la chlorpromazine, et voisine de celle du propyl-vane (propyl-phényl-acétate de diéthylaminoéthanol).

ACTION ANTIHISTAMINIQUE

Contrairement au 4560 R.P., l'activité antihistaminique du 6549 R.P. est au moins égale à celle de la prométhazine, 3277 R.P., ou (diméthylamino-2' propyl) 10 phénothiazine.

ACTION HYPOTHERMISANTE

Moins hypothermisant que le 4560 R.P., le 6549 R.P. inhibe également moins la thermorégulation.

ACTION ANTIEMETIQUE

Sur les vomissements provoqués chez le chien par l'apomorphine, le 6549 R.P. se montre trois fois inhibiteur que la chlorpromazine, mais dix fois plus actif que la prométhazine.

ACTION ANTI-CHOC

Nette, elle est toutefois moindre que celle du 4560 R.P.

ACTION ANTICONVULSIVANTE

Comme la chlorpromazine, le 6549 R.P. ne montre aucune activité protectrice particulière contre la convulsivité expérimentale, sauf, et de façon discrète, à des doses très nettement dépressives.

EFFETS POTENTIALISATEURS VIS-A-VIS DES ANESTHÉSQUES GÉNÉRAUX ET DES ANALGÉSQUES

L'activité potentialisatrice de narcose et d'analgésie du 6549 R.P. atteint, suivant les tests, 70 à 90 % de celle de la chlorpromazine.

Comme la chlorpromazine, le 6549 R.P. exerce sur l'animal une action dépressive générale, faite d'hypotonie généralisée, d'hypo-excitabilité, de torpeur profonde.

C'est ainsi que le test de la traction, performance fixée qui fait appel au tonus, à la force musculaire et aux fonctions d'équilibration de la souris, permet d'objectiver une action dépressive du 6549 R.P. avoisinant 75 % de celle du 4560 R.P.

De même le 6549 R.P. exerce sur le rat conditionné à un certain type de performance le même type de déconditionnement que la chlorpromazine mais sous réserve de doses supérieures.

e) *Propriétés toxicologiques.*

Chez la souris, la dose léthale par voie intra-veineuse et en injection rapide est de l'ordre de 75 mg/kg. La mort survient, après une perte brutale du tonus musculaire, par arrêt respiratoire. Par voies sous-cutanée et orale la dose léthale avoisine 300 mg/kg. La tolérance générale fonctionnelle et tissulaire (sang, foie, rein) du produit administré quotidiennement aux doses de 10 mg/kg par voie sous-cutanée et orale et de 3 mg/kg par voie intra-musculaire chez le chien est excellente.

Les études pharmacologiques et toxicologiques montrent donc des propriétés centrales qualitativement semblables à celles de la chlorpromazine, mais quantitativement inférieures.

Toutefois l'absence des propriétés anti-adréraline puissante de la chlorpromazine, l'action équilibrée sur le système neuro-végétatif, la toxicité moindre laissent prévoir expérimentalement déjà des effets secondaires moindres que ceux liés à l'emploi du 4560 R.P.

Enfin, la puissante activité antihistaminique, alliée aux propriétés psycholeptiques laissent a priori entrevoir l'originalité thérapeutique du produit et ses nombreuses applications.

f) *Formes galéniques (*)*.

Pour la voie orale le tartrate d'alimémazine est présenté sous la forme de comprimés dosés à 10 mg (boîte de 50 comprimés), ou sirop dosé à 2,5 mg pour une cuillerée à café (flacons de 150 cm³).

Pour la voie intra-musculaire, les ampoules de 5 cm³ (boîtes de 5 ampoules + solution) sont dosées à 25 mg de tartrate d'alimémazine.

(*) Les Laboratoires THERAPLIX ont mis à notre disposition pour nos essais thérapeutiques une solution de Théralène, dosée à 4 % (1 mg par goutte), non encore commercialisée.

g) Posologie.

Si les posologies moyennes primitivement préconisées par les divers auteurs oscillent entre 10 et 50 mg par jour, nous verrons que les impératifs thérapeutiques psychiatriques nécessitent des posologies beaucoup plus importantes (400 mg par jour par voie I.M., 800 mg par jour par voie orale), doses de charge qu'autorise l'excellente tolérance du produit.

B) APPLICATIONS THERAPEUTIQUES.

I. — INDICATIONS NON PSYCHIATRIQUES

1° Indications dermatologiques :

C'est grâce à la prépondérance de son action antihistaminique que le 6549 R.P. a tout d'abord limité ses indications à la pathologie cutanée. Dès octobre 1956, J. PELLERAT, mettant en exergue l'importance des facteurs psychosomatiques et allergiques dans les dermatoses prurigineuses, obtenait sur un lot de 110 observations dermatologiques, une moyenne de 70 % de bons résultats. Eczéma de l'adulte ou du nourrisson, urticaire, prurits ano-vulvaires, névrodermites, zona, varicelle, dermites toxiques ou médicamenteuses sont favorablement influencés par des posologies variant de 5 à 200 mg, les doses élevées n'ayant du reste pas donné de meilleurs résultats que les doses faibles.

Des travaux effectués ultérieurement aux U.S.A. par CALLAWAY et OLANSKY (1957), par un groupe d'études de l'Université de Pennsylvanie et par GOLDBERG et DIAMOND (1958), mettent en relief l'action antiprurigineuse de la triméprazine. Au moins égale, parfois supérieure à celle de la prométhazine, elle est de loin supérieure à celle de la chlorpromazine dans les dermatoses allergiques ou inflammatoires.

2° Indications pneumo-cardiologiques :

Par ses effets neuroleptiques et antihistaminiques, le 6549 R.P. se montre actif vis-à-vis de certains symptômes tels que la toux, la dyspnée. Ceci principalement dans les allergies respiratoires (asthme bronchique saisonnier, rhinite spasmodique, allergie nasale, toux allergiques...) mais également dans d'autres affections telles que les toux rebelles des compressions médiastinales par cancer bronchique ou celles des fistules ganglio-pulmonaires par primo-infection, dans les dyspnées d'origine cardiaque, là-même où la codéine avait parfois échoué.

Par ailleurs, DUMON G., DUMON-LEGRE, LAUGIER (1958) ont employé avec succès l'alimémazine, sous forme de sirop, comme prémédication sédatrice et anti-sécrétoire dans la bronchoscopie.

3° Indications gastro-antérologiques :

L'importance de ce qu'il nomme la « composante psycho-réactionnelle » dans la majoration fonctionnelle des syndromes digestifs, majoration faite d'émotivité, d'anxiété, d'insomnie, d'asthénie, de préoccupations phobiques (cancérophobie principalement), a incité J. Milstein (1959) à vérifier les propriétés psycholeptiques du tartrate d'alimémazine en les utilisant dans les syndromes digestifs à participation névrotique. C'est ainsi que l'atténuation du fond anxieux dans les syndromes dyspeptiques, états migrainoïdes (gastralgies sine materia, douleurs en barre, douleurs « pseudo-colitiques », aboutit à la disparition de certains symptômes pénibles (insomnie, migraines, état saburral...). De même les manifestations digestives à substratum allergique bénéficient de l'effet anti-histaminique du produit. Enfin, l'alimémazine permet un mordantage des traitements spécifiques, dont il accroît la tolérance et l'efficacité, dans les ulcères, colites parasitaires, cholécystites, même indiscutablement lésionnels.

Accessoirement, l'auteur évoque l'extension possible de l'action psycholeptique du produit aux bouffées anxieuses prémenstruelles du syndrome hyperfolliculinique, aux dysménorrhées, aux coliques utérines du post-partum ainsi qu'aux vomissements gravidiques.

4° Indications neurologiques :

Bien que relativement limitées, on peut les grouper sous trois chefs :

a) Contractures pyramidales : sur l'hypertonie et les contractures des paraplégies et paraparésies, le tartrate d'alimémazine aurait une action discrète, et d'ailleurs irrégulière, insuffisante de toute façon pour viser à se substituer à la rééducation mécanique, électrique ou physiothérapique.

b) Sur les algies neurologiques, le produit a peu d'action, cependant J. PELLERAT (1956) insiste sur son efficacité dans les algies post-zostériennes.

c) Syndromes extra-pyramidaux : SIGWALD et RAYMONDEAU (1956) attribuent au tartrate d'alimémazine une certaine efficacité, éphémère et purement suspensive toutefois, dans certaines manifestations concomitantes de la maladie de Parkinson : crampes, douleurs, impatiences nocturnes, akathisie, insomnie qui réagissent mal aux antiparkinsoniens classiques.

Par ailleurs, FÉLICIAN (1958) note une action, inconstante et faible, sur les syndromes extra-pyramidaux dus aux neuroleptiques. Plus actif sur les signes subjectifs qu'objectifs, le 6549 R.P. paraît influencer davantage le syndrome chlorpromazinique que le syndrome réserpinique. Enfin, il agit mieux sur les syndromes frustes que sur les syndromes accusés, d'où l'intérêt d'une association précoce.

II. — INDICATIONS PSYCHIATRIQUES

Neuroleptique de puissance expérimentalement comparable à celle de la chlorpromazine, mais à action neuro-végétative plus discrète et surtout plus équilibrée, le 6549 R.P., par ses propriétés sédatives centrales, paraissait à priori pouvoir bénéficier d'une extension de ses indications au domaine psychiatrique.

Les travaux précédents nous ont montré accessoirement, mais de façon indiscutable, l'action favorable du produit sur les facteurs affectifs et émotionnels liés aux atteintes organiques, et surtout psychosomatiques.

Mais il faut attendre le travail préliminaire de GURTLE, Soos et KHENE au Congrès de Strasbourg (1958) pour voir se dessiner les premières indications psychiatriques du produit. Dans les 25 cas présentés, éclectiquement choisis parmi un lot de malades rebelles jusqu'alors à toute forme de thérapeutique, classique ou neuroleptique, GURTLE fait état des résultats analytiques suivants :

- sur 12 mélancolies, de formes cliniques diverses : 2 guérisons, 6 améliorations, 4 échecs.
- sur 4 psychoses hallucinatoires chroniques : 3 guérisons, 1 amélioration ;
- sur 4 schizophrénies chroniques : 3 échecs, 1 amélioration ;
- sur 3 hétérophrénies-catatonies : 2 guérisons, 1 échec ;
- 1 manie chronique : 1 amélioration.
- 1 syndrome confusio-onirique épileptique : 1 guérison.

Obtenues avec des doses variant de 30 à 450 mg par jour, les guérisons sont le plus souvent rapides, à échéance de 10 à 40 jours.

Insistant sur l'excellente tolérance du produit, les auteurs résument leur impression thérapeutique en attribuant au produit une double action :

— anxiolytique : l'effet euphorisant du tartrate d'alimémazine s'objective dans les mélancolies par une atténuation notable de l'anxiété. Si les idées délirantes mélancoliques peuvent parfois subsister, elles sont alors plus vagues et plus lointaines, et désinsérées de leur contenu douloureux.

— hallucinolytique : comme les autres neuroleptiques, le tartrate d'aliménazine a un effet suspensif sur les hallucinations inhérentes aux psychoses chroniques, systématisées ou schizophréniques, ainsi que sur les phénomènes oniriques d'origine confusionnelle.

C'est ensuite FERNANDEZ ZOILA (1959) qui, dans une première publication, dénombre 15 cas traités par le tartrate d'aliménazine au C.T.R.S. de Villejuif. Il s'agit ici uniquement d'états dépressifs, mais, comme dans la communication précédente, ce sont aussi des états chroniques, avec passé psychopathique ancien ou évolutif, déjà soumis sans succès à d'autres thérapeutiques. Les variétés cliniques comportent : 3 mélancolies simples anxieuses (dans lesquelles la simothérapie a été par prudence associée au neuroleptique). 5 mélancolies ressortissant à une psychose maniaco-dépressive, 7 états dépressifs d'involution, 2 mélancolies hypocondriaques et un état dépressif symptomatique de schizophrénie.

En inventoriant ses résultats, ZOILA constate très prudemment d'emblée que, l'expérience ayant été entreprise dans le cadre éminemment favorable d'un Centre de Traitement et de Rééducation sociale, « il serait illusoire, dans un service à pleine activité thérapeutique, où la vie sociale est organisée dans une perspective qui se veut socio-thérapeutique, où les techniques d'environnement, sinon les échanges interindividuels, sont sans cesse l'objet d'une continuelle attention, d'accorder une valeur absolue à la composante chimique, ici l'alimémazine, introduite dans l'ensemble thérapeutique orienté vers chaque malade. Nous pensons, ajoute-t-il, qu'il est prudent de parler de totalité thérapeutique efficace où la variante neuroleptique a joué, les autres facteurs restant identiques, un rôle particulièrement favorable dans l'amélioration des états dépressifs ».

Ceci dit, la correction thymique dans le sens de l'euphorie, se traduit par une intégration au milieu facilitée et par une reprise de l'activité. Amélioration objectivée par l'attitude coopérante aux tests projectifs ou de performance (type Wechsler) aboutissant à des résultats bien meilleurs, quoiqu'encore assez ternes et pauvres.

Les posologies doivent être élevées (300 à 600 mg par jour) : à la voie intra-musculaire (150 à 250 mg par jour) fera suite la voie orale qui nécessite des doses doubles, par ailleurs toujours bien tolérées.

Finalement donc, si la grande mélancolie anxieuse avec propension au suicide nécessite un traitement plus immédiatement et sûrement efficace (simothérapie), les états mélancoliques simples, états dépressifs hypocondriaques et mélancolies d'involution, même avec déficit intellectuel, peuvent être considérés comme des indications du tartrate d'alimémazine.

Dans une publication ultérieure sur 50 cas, ZOILA, BASSET J. et Mme LEBRETON M. - (1959) confirme tout d'abord, à propos de 16 malades, l'action du tartrate d'alimémazine sur les états dépressifs :

« l'action dépressive, écrit-il, est la plus remarquable : atténuation de la tristesse, meilleure intégration des conduites, tonalité plus sereine de l'humeur, sinon euphorie contenue ».

A cette action il ajoute :

— l'action discrète sur les troubles du comportement des états organiques fixés ou évolutifs (démence sénile, démences abiotrophiques, syndrome de Korsakov, démences artériopathiques, démences précoces anciennes), mais sans corrolaire favorable en ce qui concerne le fonds mental.

— l'action sur l'activité psycho-sensorielle dans divers syndromes hallucinatoires aigus ou chroniques.

— l'action sur les troubles caractériels graves et certaines névroses à composante psycho-somatique.

— l'action enfin, à propos d'un cas unique, sur l'excitation maniaque.

ZOILA schématise son expérience thérapeutique dans les conclusions suivantes : « Cet essai sur 50 états psychopathiques de longue évolution confirme la bonne tolérance du produit chez les personnes somatiquement normales, et son efficacité certaine à condition de mettre en œuvre une posologie suffisante (150 à 200 mg par voie intramusculaire, 400 à 600 mg per os en gouttes de préférence, solution à 4 %) pendant un temps assez long : quinze jours à deux mois. L'action décontractante sur la tonicité musculaire assure une bonne régulation tonico-émotionnelle avec modifications heureuses du comportement. L'action sédatrice centrale assure un sommeil nocturne régulier, non perturbé par l'hypertonie musculaire extrapyramidale, sans somnolence diurne accusée. Enfin action anti-dépressive et hallucinolytique certaines avec euphorie contenue et meilleure intégration des conduites dans l'environnement ».

L'expérimentation de Mlle PELISSIER, FOURNEYRON et MAZERAN (1959) leur permet, au dernier Congrès de Tours, de créditer le tartrate d'alimémazine de 3 séries d'effets :

— diminution de l'activité hallucinatoire et délirante avec amélioration de l'état thymique chez les paranoïdes ou les délirants hallucinatoires chroniques.

— réinsertion sociale facilitée et correction des troubles autistiques chez les hétérocatatoniques.

— action favorable, à des doses faibles (40 à 60 mg par jour seulement), sur certains comportements alimentaires, névrotiques ou psychotiques, de type restrictif : amélioration objectivée par une reprise pondérale et métabolique.

Les propriétés originales du produit et les résultats intéressants dont font état les divers auteurs qui l'ont utilisé nous ont incité à entreprendre une série d'essais cliniques dans le Service du Dr G. LECOMTE, dont nous sommes l'interne.

Dans un premier temps, nous avons cherché à tester l'activité neuroleptique du tartrate d'alimémazine en nous adressant à différents états psychopathiques aigus, réputés sensibles aux neuroleptiques classiques (manie aiguë, agitation maniaque symptomatique des psychoses chroniques). D'action spectaculaire dans les accès maniaques aigus francs (guérison en 10 à 12 jours en moyenne, à l'aide du produit seul employé à des doses variant de 300 mg à 1 g par jour, et avec élimination des symptômes perturbateurs dès les premiers jours du traitement), le tartrate d'alimémazine se montre actif, quoique à un degré moindre, dans les états d'agitation symptomatiques. (G. LECOMTE, G. MEIMOUN - 1959).

Encouragé par ces résultats, nous avons, dans un second temps, étendu les indications du produit aux psychoses chroniques, pour déterminer dans quelle mesure il était possible ou souhaitable de le substituer (et éventuellement de l'associer) aux autres neuroleptiques.

Ce travail se propose de systématiser les résultats obtenus dans les différentes indications en faisant le bilan des avantages thérapeutiques et des inconvénients liés aux éventuels effets secondaires, aigus ou chroniques.

2° Partie

OBSERVATIONS

Nous avons choisi, pour illustrer nos constatations cliniques sur l'action du tartrate d'alimémazine en psychiatrie, un lot, volontairement réduit à 38 observations, de malades traitées uniquement par le Théralène. Cette sélection évite l'écueil d'un fastidieux inventaire pour ne retenir que les observations les plus intéressantes, ne prêtant à aucune difficulté particulière de diagnostic ou de pronostic, et dans lesquelles l'action du Théralène a été démonstrative, comparativement aux autres thérapeutiques antérieurement prescrites.

C'est dire qu'il s'agira beaucoup plus d'illustration clinique que de statistique.

Nous avons groupé ces observations en fonction des critères suivants :

1° Les premiers essais de ZOILA et collaborateurs concernaient des syndromes dépressifs : nous vérifierons leurs constatations à propos de quatre observations. Signalons d'emblée que les indications de traitement par Théralène SEUL dans les états dépressifs ont été rarement posées depuis l'apparition de l'imipramine, reconnu comme plus spécifique de ces états. Toutefois l'association de ces deux produits fera l'objet d'une discussion à la fin de notre étude.

2° La cure neuroleptique est à l'accès maniaque ce que l'électrochoc est à la dépression mélancolique, écrit DENIKER. Nous avons voulu, à la lumière de 18 observations vérifier si l'action du Théralène était aussi spectaculaire et élective que celle des chlorpromazine, prochlorpémazine ou méthopromazine, dont l'efficacité incontestable est malheureusement contre-balancée par les effets secondaires. Nous avons divisé ce groupe en deux rubriques :

— Accès maniaques typiques symptomatiques d'une psychose intermittente (10 observations).

— Accès maniaques atypiques, survenant comme épiphénomènes au cours de psychoses chroniques (schizophrénie, déséquilibre psychique, débilité mentale, etc...) (8 observations).

3° Nous avons ensuite voulu vérifier l'action symptomatique du tartrate d'alimémazine dans certains états d'insuffisance mentale acquise (2 observations) ou constitutionnelle (3 observations) où primaient les troubles du comportement à type d'excitation psychomotrice.

4° Enfin nous avons cherché si, outre son effet hallucinolytique signalé par la plupart des auteurs, le Théralène était susceptible de modifier favorablement les structures délirantes, concomitamment aux troubles de l'humeur ou du comportement, dans les délires hallucinatoires chroniques (3 observations) et dans diverses formes de schizophrénie (8 observations).

Nous suivrons, dans la présentation de nos observations, un plan univoque : diagnostic succinct, tableau clinique, histoire de la maladie et évolution, divers traitements classiques antérieurement pratiqués et leurs résultats, conduite du traitement par le Théralène, résultats obtenus, et enfin tolérance et incidents éventuels.

I. — SYNDROMES MELANCOLIQUES

(4 observations)

OBSERVATION N° 1

Mme M... Eléonore, 59 ans. — Mélancolie anxieuse.

Tableau clinique : Hospitalisée pour la première fois dans le service en 1939 pour un syndrome dépressif avec agitation anxieuse motrice, tentatives de suicide multiples motivées par un syndrome délirant à thèmes de culpabilité, de persécution, basées sur des interprétations pessimistes de faits réels. Guérison en quatre mois.

— Rechute en 1952, traitée en deux mois par Thiodérazine I.V.

— Nouvelle rechute en 1957, traitée par neuf électrochocs prolongés, puis par Stémétil (3 comprimés par jour). Guérison en deux mois.

— Récidive deux ans plus tard.

Traitement : Théralène, 150 mg par jour.

Résultats : Amélioration de l'état mental dès le deuxième jour de traitement. Au bout de six jours : disparition des préoccupations délirantes, correction des idées de persécution et de l'anxiété sous-jacente.

Tolérance : Baisse tensionnelle de 19/11 à 14/7 dès le début du traitement. Somnolence le premier jour.

Remarque : La sismothérapie a pu être évitée.

OBSERVATION N° 2

Mme L... Renée, 41 ans. — Syndrome mélancolique.

Tableau clinique : Syndrome dépressif de type mélancolique avec angoisse, désintérêt, incurie corporelle, refus d'aliments. Inactivité. Tentative de suicide.

— Première hospitalisation en 1956. Amélioration en un mois par une cure de sommeil.

— Rechute un mois plus tard, transitoirement guérie par neuf séances de sismothérapie, associée au Largactil, 75 mg par jour.

— Troisième séjour pour une récurrence consécutive à un accident de la route.

Traitement : Théralène, 90 mg, augmenté de 30 mg/jour jusqu'à 420 mg, maintenus pendant cinq jours. Puis posologie dégressive de 30 mg/jour aboutissant à une dose d'entretien de 120 mg/jour.

Résultat : Amélioration progressive. Reprise d'activité au bout de dix jours. S'inquiète du sort de sa famille. Demande à repartir chez elle dix jours plus tard.

Correction actuellement stabilisée du syndrome dépressif.

Tolérance : Légère somnolence diurne.

Lassitude.

T.A. inchangée.

Remarque : Aucune sismothérapie n'a eu à être mise en œuvre.

OBSERVATION N° 3

Mlle S... Yvonne, 46 ans. — Etat dépressif simple.

Tableau clinique : Syndrome dépressif de type mélancolique avec ralentissement idéo-moteur, aboulie, apathie, découragement, vagues idées de suicide.

— Premier séjour de deux mois et demi en 1949, amélioré par sismothérapie.

— Deuxième séjour de deux mois et demi, résistant aux thérapeutiques sédatives (laudanum, hémédonine), le syndrome dépressif est favorablement influencé par la sismothérapie.

— Troisième séjour en 1959. Amélioration au huitième jour par électrochoc d'une série de dix.

Traitement : Théralène, 100 mg/jour, porté rapidement à 300 mg.

Résultats : Aucune amélioration au bout d'un mois. Le traitement est abandonné au profit de l'imipramine.

Tolérance : Somnolence.

T.A. inchangée (13/8).

OBSERVATION N° 4

Mme B... Julia, 57 ans. — Mélancolie d'involution.

Tableau clinique : Syndrome mélancolique avec lenteur de l'idéation, propos monotones, syndrome délirant à thèmes d'auto-accusation, pauvreté du contenu idéique, idées d'indignité rares, pleurs, inertie. Refus d'aliments avec négativisme, insomnie avec agitation anxieuse. Fonds de débilité mentale aggravée de détérioration. Etat général médiocre. A l'encéphalographie gazeuse : atrophie corticale considérable diffuse.

Plusieurs séjours antérieurs traités par sismothérapie, partiellement efficace.

Traitement : Théralène, 120 mg/jour, augmenté de 30 mg jusqu'à 400 mg/jour maintenus pendant 20 jours, puis diminution de 50 mg/jour jusqu'à 200 mg/jour à continuer.

Résultats : Disparition rapide de l'agitation anxieuse, mais persistance, avec atténuation, du syndrome mélancolique.

Tolérance : Discrètes modifications de la tension et du pouls.

II. — ACCES D'AGITATION DE TYPE MANIAQUE

a) *Manie aiguë franche symptomatique de psychose périodique* (10 observations)

OBSERVATION N° 5

Mme P... Adèle, 65 ans. — Manie chronique avec paroxysmes.

Tableau clinique : Premier séjour en 1939, pour un syndrome maniaque typique avec fuite des idées, calembours, causticité, agressivité, turbulence diurne et nocturne, logorrhée. Manie coléreuse.

— Amélioration spontanée en un mois.

— Nouvel accès neuf mois plus tard. Traité par pyrétothérapie. Amélioration en quatre mois.

— Nouvel accès en septembre 1941, qui se prolonge six mois. Séries itératives de sismothérapie : trois séries de 33, 10 et 8 électrochocs : les rémissions obtenues ne se prolongent pas au-delà de trois semaines, les rechutes se produisant dès que l'on espace les chocs.

— Lobotomie (technique de Freeman et watts) en août 1952. Amélioration immédiate, mais éphémère.

— Pendant près d'un an : alternance de périodes de calme et d'excitation de un mois chacune environ, cédant transitoirement aux électrochocs seuls ou associés à la pyrétothérapie.

— Juillet 1953 : cure de sommeil (Eunocral, Phénergan, Largactil 175 mg/jour) qui ne jugule pas l'accès.

— Essai d'une cure de Sakel associée à la narcothérapie : réduction de la durée de l'accès à trois semaines, suivie d'une rémission de trois mois.

— 1955 : Association comas insuliques - Largactil à fortes doses (400 mg/jour pendant deux mois). Guérison rapide (15 jours) et rémission de plus de sept mois.

— Nouvel accès de trois semaines traité par 1 g/jour de Largactil, au prix d'une asthénie intense. Rémission de quatre mois.

— 1957 : nouvelle récurrence traitée par Stémétil (240 mg/jour). Succès en 15 jours, mais asthénie intense de deux mois et rechute, jugulée par 140 mg de Stémétil/jour.

— Deux autres accès se montrent influencés par le Largactil (jusqu'à 1 g/jour) mais au prix d'un syndrome neuroleptique accusé.

Evolution actuelle avec traitement par Théralène : Posologie : 200 mg/jour augmentés de 50 mg/jour jusqu'à 600 mg pendant 14 jours. Diminution consécutive de 50 mg/jour jusqu'à 100 mg, dose d'entretien.

Résultats : Amélioration dès le deuxième jour. Guérison au quatorzième jour.

Tolérance : Cauchemars les deux premières nuits.

Somnolence diurne dès la guérison de l'accès.

T.A. et pouls non modifiés.

De plus : disparition des myoclonies labio-linguales séquellaires des précédents traitements neuroleptiques.

— Nouvelle rechute deux mois et demi plus tard.

Traitement : Théralène, 200 mg/jour, augmenté de 100 mg/jour jusqu'à 1 g/jour maintenu pendant un jour seulement, puis diminution de 100 mg/jour jusqu'à 50 mg/jour à continuer.

Résultats : Amélioration au deuxième jour. Guérison au neuvième.

Tolérance : Somnolence dès la guérison de l'accès.

— Nouvelle récurrence un mois plus tard, malgré la poursuite de la dose d'entretien.

Traitement : Théralène, 600 mg d'emblée, augmentés de 100 mg/jour jusqu'à 900 mg/jour maintenus dix jours. Diminution de 100 mg/jour jusqu'à la dose minimum efficace de 150 mg.

Résultats : Amélioration au deuxième jour. Guérison en 20 jours.

— Après une rémission de 20 jours, nouvel accès pour lequel on revient au Largactil (1.200 mg/jour pendant 25 jours). Plusieurs jours sont alors nécessaires pour obtenir une amélioration. La diminution des doses provoque une rechute immédiate, malgré une dose résiduelle de 600 mg.

Remarques : Chez cette malade, la poursuite d'un traitement d'entretien ne suffit pas à empêcher les rechutes.

Le Théralène se montre sur celles-ci plus rapidement efficace, et pour des doses moindres, que les autres neuroleptiques, Largactil en particulier.

L'absence d'incidents de la série neuroleptique conduit naturellement à préférer le Théralène dont les effets secondaires sont relativement bénins, compte tenu des fortes doses mises en œuvre.

Tolérance sanguine : pas de modification.

Formule sanguine : hématies : 3.800.000

leucocytes : 9.100.

Hb % : 80 %.

Formule leucocytaire : Lymphocytes : 32 %.

Monocytes : 2 %.

Polyn. neutr. : 64 %.

Polyn. éosin. : 1,5 %.

Polyn. basoph. : 0,5 %.

OBSERVATION N° 6

Mme V... Louise, 52 ans. — Accès maniaque typique.

Tableau clinique : Excitation maniaque : logorrhée, fuite des idées, plaisanteries, attitude ludique, jeux de mots. Actes anti-sociaux ayant motivé un placement d'office : exhibitionnisme et indécence ludiques dans l'autorail Paris-Nevers. Idées de satisfaction, de beauté physique, érotisme.

Traitement : Théralène, 300 mg/jour. Augmentés de 100 mg/jour jusqu'à 600 mg. Puis doses dégressives.

Résultat : Amélioration dès le troisième jour, autorisant la transformation du placement d'office en placement volontaire. Sortie guérie au bout de dix jours.

Tolérance : T.A. stable à 13/7. Tolérance excellente.

OBSERVATION N° 7

Mlle L... Suzanne, 56 ans. — Accès maniaque typique.

Tableau clinique : Début en 1937 par un état d'excitation avec gesticulation désordonnée, bavardages incohérents, fuite des idées considérable. Idées délirantes polymorphes où prédominent les idées mystiques. Idées d'influence et de grandeur. Agitation, cris, chants, agressivité. Guérison en sept mois par pyrithérapie (nucléinate de sulfosine).

— Rechute en 1943 : crise d'agitation avec pseudo-hallucinations, traitée par sismothérapie. Amélioration transitoire, puis rechute spontanément guérie.

— Rechute en 1955 : accès maniaque très intense nécessitant un traitement par Largactil en perfusion, puis par voie orale et rectale. Amélioration rapide et guérison en un mois.

— Rechute un mois plus tard. Améliorée par Largactil, 200 mg/jour. A sa sortie, persistance d'un état de subexcitation avec élocution facile, gaieté, calembours, mais sans troubles de comportement.

— Rechute au bout d'un mois. Surexcitation traitée par sismothérapie (13 séances) associée au Largactil 400 mg/jour.

— Rechute au bout de deux ans. Amélioration par le Stémétil, 250 mg/jour.

— Rechute au bout de huit mois, guérie en deux mois par Stémétil 200 mg/jour.

— Rechute après sept mois. Amélioration précaire obtenue par quatre mois de traitement par Largactil, 700 mg/jour.

— Rechute rapide (15 jours plus tard) : séjour actuel.

Traitement : Théralène, 150 mg/jour, augmentés de 50 mg/jour jusqu'à 400 mg, maintenus 15 jours, puis doses dégressives : améliorée au deuxième jour, guérie en 21 jours la malade rechute une nouvelle fois au bout d'un mois.

— Augmentation des doses jusqu'à 900 mg/jour. La malade étant améliorée en huit jours, on tente une diminution de 50 mg/jour. A 650 mg/jour, nouvelle rechute, stoppée par le maintien de cette dose. Une nouvelle rechute 20 jours plus tard indique une nouvelle majoration de la posologie qui est portée à 900 mg, puis à 1 g/jour. Trois tentatives de diminution de la posologie sont soldées par des rechutes.

Résultat actuel : Avec une dose de 1 g/jour : sédation de l'agitation, mais somnolence ou sommeil continuel interdisant le lever.

Tolérance : Léger tremblement des extrémités.

Sécheresse de la bouche.

Pas de modifications tensionnelles chez la malade couchée, malgré les fortes posologies.

— L'électrocardiogramme pratiqué avec 1 g de Théralène/jour montre un « Bloc de branche complet dans la plupart des dérivations sauf les précordiales gauches (V_4 , V_5 , V_6) ».

— Sept jours plus tard, après réduction posologique (200 mg/jour), disparition des images de bloc, mais persistance d'une légère ischémie antéroseptale (peut-être physiologique : obésité).



D, 5-11-59



D, 13-11-59

— Urémie : stable à 0,40/litre.

— Cholestérolémie : passée en un an de 3,10 g/litre à 4,30 g/litre.

Numération globulaire : Hématies : 4.640.000 Poly. neutr. : 60,25 %.

Leucocytes : 7.800. Poly. éosin. : 5,25 %.

Hb % : 85 % Poly. baso. : 0,75 %.

Formule leuc. : Lympho. : 31,25 % Plasmocytes : 0,25 %.

Monocytes : 3 % Métamyélo. neutro. : 0,25 %.

— L'E.E.G. pratiqué sous une dose de 1 g/jour de Théralène montre un « tracé très dysrythmique, actif et pointu, d'aspect paroxystique. Pas d'accidents typiquement comitiaux, mais tracé paraissant à la limite de la convulsivité ».

La malade présentera plus tard une crise convulsive unique, confirmant les prévisions E.E.G. Les doses de Théralène ont alors été abaissées de 100 mg/jour jusqu'à 200 mg/jour, dose avec laquelle aucun accident comitial ultérieur n'a été enregistré.

OBSERVATION N° 8

Mme V... Augustine, 78 ans. — Accès maniaque typique.

Tableau clinique : Syndrome d'excitation de type maniaque : bavardage incessant, association d'idées par assonance, fausses reconnaissances. Vagues idées de persécution (empoisonnement). Agitation. Insomnie.

Plusieurs séjours antérieurs dans divers H.P., dont un de 29 mois à Auxerre.

Traitement : Théralène, 50 mg/jour, augmenté de 50 mg/jour jusqu'à 550 mg/jour maintenus pendant deux mois.

Résultat : Beaucoup plus calme dès le deuxième jour, la guérison complète n'est cependant pas obtenue, et la malade retourne chez elle au bout de trois mois et demi, légèrement hypomaniaque malgré une dose de post-cure de 150 mg/jour, euphorie toutefois compatible avec une bonne adaptation familiale.

Tolérance : Cauchemars les premières nuits.

Vertiges orthostatiques.

Somnolence diurne.

Pouls et tension artérielle non modifiés.

OBSERVATION N° 9

Mme G... Inès, 39 ans. — Accès maniaque au cours d'une psychose intermittente.

Tableau clinique : Accès mélancolique en 1953 avec tentative de suicide par intoxication barbiturique. Guérison en deux mois par sismothérapie.

— Accès maniaque en 1957. Traité par prochlorpémazine, 140 mg/jour. Amélioration suffisante pour autoriser la sortie au bout de six semaines.

— Rechute en octobre 1958. Huit séances de sismothérapie opèrent la guérison en un mois.

— Nouvel accès maniaque trois semaines plus tard.

Traitement : Théralène, 200 mg/jour, augmentés de 50 mg/jour jusqu'à 500 mg, maintenus pendant six jours. Puis diminution de 50 mg/jour jusqu'à 150 mg/jour.

Résultat : Amélioration dès le deuxième jour.

Guérison à partir du septième jour. Sortie au bout de 15 jours.

Tolérance : T.A. stable à 12/8.

OBSERVATION N° 10

Mme L... Berthe, 66 ans. — Accès maniaque au cours d'une psychose intermittente.

Tableau clinique : Plusieurs séjours dans divers H.P.

Premier séjour dans le service en 1950 pour un état d'excitation maniaque. Élément réactionnel lié à une mésentente familiale avec hostilité conjugale. Traitement par trois séries de 7, 12 et 7 électro-chocs. Guérison en un an cinq mois.

— Accès maniaque typique en juin 1956. Traité par chlorpromazine, 500 mg/jour. Amélioration avec persistance d'un état hypomaniaque compatible avec la sortie au bout de deux mois, sous une dose d'entretien de 150 mg/jour.

— Rechute au bout de trois mois. Traitement par chlorpromazine qui l'améliore, mais la malade reste hypomaniaque. Association de Stémétil, 40 mg/jour qui nettoie l'excitation. Sort au bout de trois mois.

— Séjour actuel pour une récurrence maniaque.

Traitement : Théralène, 150 mg/jour, augmenté de 50 mg/jour jusqu'à 600 mg maintenus 15 jours, puis diminution de 50 mg/jour jusqu'à 100 mg/jour.

Résultat : Amélioration en six jours.

Guérison de l'accès en 15 à 20 jours.

Excitation récidivante discrète trois semaines après le début de la diminution posologique. Réajustement des doses à 500 mg/jour pendant dix jours. Une nouvelle diminution permet de stabiliser la malade avec 300 mg/jour.

— A noter la résistance thérapeutique des accès maniaques chez cette malade.

Tolérance : Somnolence dès le début de l'amélioration clinique de l'accès. Pas de variations tensionnelles.

A l'entrée : urée : 0,45.

Cholestérol : 2,90.

Après Théralène : urée : 0,50.

Cholestérol : 3,52.

OBSERVATION N° 11

Mlle R... Irène, 24 ans. — Etat d'excitation maniaque au cours d'une psychose intermittente.

Tableau clinique : Excitation psycho-motrice. Logorrhée. Fuite des idées. Instabilité de l'humeur. Pitreries. Jeux de mots. Insomnie. Refus d'aliments. Attitude méfiante.

Traitement : Premier séjour (un mois en 1958) : Largactil 200 mg/jour, augmentés de 100 mg/jour jusqu'à 400 mg/jour maintenus dix jours. Diminution de 100 mg/jour jusqu'à 100 mg, dose d'entretien.

Association d'Eunocral 50 cg I.M. et Phénergan 50 mg I.M. au coucher.

Deuxième séjour (23 jours) : Théralène, 150 mg/jour, augmentés de 50 mg/jour jusqu'à 450 mg/jour, maintenus quatre jours, diminution de 15 mg/jour jusqu'à une posologie journalière de 60 mg.

Résultats : Premier séjour : Amélioration dès le huitième jour. Guérison en quinze jours.

Deuxième séjour : Amélioration dès le deuxième jour. Guérison le douzième jour.

Tolérance : Premier séjour : Somnolence très accentuée. Vertiges orthostatiques. Lassitude.

Deuxième séjour : Somnolence et lassitude discrètes. Vertiges orthostatiques. Modifications tensionnelles discrètes.

OBSERVATION N° 12

Mme P... Marguerite, 50 ans. — Accès maniaque au cours d'une psychose intermittente.

Tableau clinique : Syndrome d'excitation psycho-motrice avec agitation. Obtusion intellectuelle. Vagues idées délirantes à thèmes de persécution. Logorrhée. Réponses imprécises, volubiles et inachevées.

Plusieurs séjours antérieurs, de durée variant de un à trois mois, dans les hôpitaux psychiatriques.

Traitement : Théralène, 300 mg/jour d'emblée, augmentés de 50 mg/jour jusqu'à 600 mg, maintenus pendant huit jours. Puis diminution de 50 mg/jour, jusqu'à 150 mg/jour.

Résultat : Sédation de l'agitation dès le quatrième jour.

Possibilité d'ergothérapie dès le septième jour.

Récidive à minima indiquant une élévation de posologie à 400 mg pendant 20 jours.

L'amélioration immédiate consécutive autorise la dégression à 150 mg/jour, dose qui permet à la malade de regagner son foyer.

Un épisode dépressif, avec agitation anxieuse et confusionnelle nécessite une reprise du Théralène (600 mg/jour).

Tolérance : Pas de modification cardio-tensionnelle.

Légère somnolence diurne en début de traitement.

A l'entrée : Urée : 0,52.

Cholestérol : 2,29.

Après trois mois de traitement : Urée : 0,40.

Cholestérol : 2,08.

OBSERVATION N° 13

Mme B... Marie, 71 ans. — Accès maniaque au cours d'une psychose intermittente.

Tableau clinique : Accès maniaque typique avec excitation psychique. Logorrhée, familiarité, grossièreté, calembours. Turbulence et désordre des actes. Fausses reconnaissances.

Très nombreux séjours antérieurs dans les hopitaux psychiatriques.

Traitement : Théralène, 200 mg/jour pendant deux mois et demi, puis diminution.

Résultat : Amélioration le deuxième jour. Guérison le douzième.

Tolérance : Somnolence et lassitude. Légère hypotension.

— Après une rémission de trois mois, un nouvel accès indique la reprise de doses plus élevées (800 mg/jour). Atténué en trois jours, l'accès guérit en 18 jours.

Tolérance : Léger tremblement digital.

Vertiges orthostatiques.

Pas de modifications tensionnelles.

Tous ces troubles disparaissent dès la diminution des doses, alors même que la posologie atteint encore 500 mg/jour.

— Un dernier accès est jugulé en huit jours par une reprise du Théralène (600 mg/jour), mais récidive encore deux mois plus tard, malgré une dose d'entretien de 300 mg/jour.

Urée : 0,45.

Cholestérol : 2,50

en mars 1958.

Urée : 0,53

Cholestérol : 2,33

en novembre 1959.

L'électrocardiogramme montre une ébauche de bloc de branche gauche en V₅, V₆.

OBSERVATION N° 14

Mme C... Roselyne, 42 ans. — Accès maniaque au cours d'une psychose périodique.

Tableau clinique : Excitation maniaque avec logorrhée, insomnie, agressivité, préoccupations sentimentales anachroniques. Hallucinations possibles.

Traitement : Théralène 200 mg/jour, augmenté de 50 mg/jour jusqu'à un palier de 500 mg maintenu 11 jours. Puis diminution de 50 mg/jour jusqu'à 100 mg/jour.

Résultat : Amélioration dès le premier jour. Guérison en huit jours.

Tolérance : Cauchemars les premières nuits. Somnolence diurne. Pouls et T.A. non modifiés.

— Rechute deux mois plus tard. Le Théralène est augmenté de 300 à 800 mg, puis par des doses dégressives, stabilisé à 200 mg/jour.

Résultat : Atténuation de l'excitation dès le deuxième jour.

Guérison et retour à l'état normal en 12 jours.

Tolérance : Somnolence en début de traitement, plus accentuée au moment de la guérison.

T.A. non modifiée.

b) *Syndromes maniaques atypiques isolés ou survenant au cours de psychoses chroniques*

(8 observations)

OBSERVATION N° 15

Mlle B... Alice, 37 ans. — Manie atypique.

Tableau clinique : Etat mixte avec alternance d'épisodes dépressifs et maniaques d'une part, participation confusionnelle d'autre part.

Angoisse accentuée en période dépressive.

Antécédents : un épisode identique deux ans auparavant traité par sismothérapie avec un résultat médiocre.

Traitement : Théralène, 300 mg/jour, augmenté de 5 mg/jour jusqu'à 600 mg/jour maintenus quinze jours, puis diminution de 150 mg/jour jusqu'à une dose d'entretien de 50 mg/jour.

Résultats : Amélioration dès le sixième jour. Guérison à partir du quatorzième jour.

Tolérance : Onirisme avec cauchemars les premières nuits.

T.A. stable à 11/6.

OBSERVATION N° 16

Mlle M... Lucie, 49 ans. — Manie atypique.

Tableau clinique : Début en 1949 par une bouffée délirante polymorphe avec participation confusionnelle, agitation, thèmes mystiques, érotiques prédominants. Appoint toxi-infectieux.

Evolution rémittente ayant entraîné sept hospitalisations d'une durée moyenne de deux à trois mois.

Traitements successifs : sismothérapie. Largactil, 150 mg/jour. Stémétil, 70 mg/jour.

Séjour actuel : syndrome maniaque plus typique que lors des épisodes antérieurs.

Traitement : Théralène, 150 mg/jour, augmentés de 50 mg/jour jusqu'à 800 mg/jour, dose maintenue pendant douze jours. Puis doses rapidement dégressives jusqu'à une dose d'entretien de 300 mg/jour.

Résultats : Sédation de l'agitation au bout de six jours.

Guérison au bout de 25 jours, suffisante pour autoriser la sortie.

Rechute au bout de 20 jours, la cure d'entretien n'ayant peut-être pas été poursuivie à domicile.

Tolérance : Pas de modification de la T.A. qui avoisine 13/8.

OBSERVATION N° 17

Mlle D... Solonge, 29 ans. — Accès maniaque atypique.

Tableau clinique : Etat d'excitation motrice et psychique (avec éléments confusionnels) symptomatique d'une manie improductive et atypique : logorrhée, jeux de mots, réparties vives, pitreries, instabilité de l'humeur, impulsivité, insomnie, euphorie, troubles de l'attention, pseudo-hallucinations.

Traitement : Théralène, 300 mg/jour d'emblée, refusés par la malade. Remplacés par 300, puis 350, puis 400 mg par voie I.-M. Reprise de la voie orale à raison de 800 mg/jour. Doses dégressives de 50 mg/jour au bout de 23 jours. Stabilisation à 500 mg/jour, dose d'entretien.

Résultats : Sédation rapide de l'état d'excitation.
Reprise au bout de 23 jours d'une activité adaptée.

Tolérance : Somnolence et lassitude aux doses fortes.

OBSERVATION N° 18

Mme C... Germaine, 69 ans. — Accès maniaque atypique.

Tableau clinique : Syndrome maniaque chez une psychose périodique habituellement de forme dépressive chronique. Etat mixte avec prédominance des éléments maniaques : logorrhée, fuite des idées, remarques caustiques, instabilité de l'humeur, sans déficit intellectuel ni troubles du langage.

Quelques allusions, exprimées avec réticence, font suspecter l'existence d'un syndrome délirant de mécanisme hallucinatoire.

Traitement : Théralène, 150 mg/jour, augmentés de 50 mg/jour jusqu'à 400 mg/jour, maintenus deux mois trois jours. Puis diminution de 50 mg/jour jusqu'à 200 mg.

Résultat : Amélioration au quatrième jour. Guérison le huitième.

Tolérance : Somnolence discrète.

Remarque : Persistance après la guérison d'un état hypomaniaque avec hyperactivité inhabituelle.

OBSERVATION N° 19

Mlle D... Lydie, 38 ans. — Accès maniaque chez une débile mentale.

Tableau clinique : Excitation avec agitation nocturne. Hallucinations visuelles et auditives.

Traitement : Théralène, 150 mg/jour pendant huit jours, augmentés de 50 mg/jour jusqu'à 300 mg/jour, maintenus 21 jours, puis diminution de 150 mg/jour jusqu'à la dose journalière de 60 mg/jour, maintenus indéfiniment.

Résultats : Atténuation de l'agitation dès le premier jour.

Six jours après le début du traitement, reprise de l'agitation qui nécessite une augmentation de la dose à 300 mg.

Actuellement, grâce à une dose d'entretien, la malade est calme.

Tolérance : Somnolence le premier jour de traitement. T.A. inchangée.

OBSERVATION N° 20

Mme H.... Joséphine, 32 ans. — Hypomanie chez une déséquilibrée.

Tableau clinique : Première hospitalisation en 1953 pour un syndrome d'allure schizophrénique apparu après un accouchement. Une cure de Sakel doit être interrompue dès le premier coma.

L'année suivante : état d'excitation de type maniaque rendant nécessaire une cure de sommeil, suivie de sept électronarcoses. L'amélioration obtenue est suffisante pour permettre la sortie avec 100 mg de Largactil par jour.

Régulièrement suivie au Dispensaire d'Hygiène Mentale, la malade reste calme, mais incapable de toute activité pragmatique.

En décembre 1955 : syndrome d'excitation avec agitation érotique, euphorique et coléreuse. Sédation avec 300 mg de Largactil, dose d'entretien poursuivie à domicile.

— Nouvel état d'excitation huit mois plus tard, traité par Stémétil (70 puis 100 mg maintenus pendant plusieurs mois). Sortie après cinq mois, avec une dose d'entretien de 90 mg de Stémétil.

— Tentative de suicide au bout de sept mois.

— Nouvel état d'excitation intense nécessitant un arrêté de placement d'office : Cure de Sakel, Sulfosine, Largactil restent inopérants.

Traitement : Théralène, 180 mg/jour.

Résultats : Sédation de l'excitation dès le premier jour du traitement.

La correction thymique autorise une ergothérapie satisfaisante (aide-infirmière dans un quartier de séniles).

— Une rechute bénigne est stoppée par 400 mg/jour de Théralène, et une sortie d'essai est tentée.

La non-observation du traitement d'entretien prescrit provoque une récive intense, jugulée assez rapidement par 300, puis 600 mg de Théralène.

Tolérance : Somnolence au début du traitement.

T.A. inchangée.

OBSERVATION N° 21

Mme O... Lucette, 54 ans. — Syndrome maniaque atypique chez une schizophrène.

Tableau clinique : Hospitalisée depuis 1930 pour un état dissociatif émaillé de paroxysmes d'excitation avec turbulence, cris, chants, logorrhée, fuite des idées, insomnie, etc...

Traitement : Théralène, 300 mg/jour, augmentés de 50 mg/jour jusqu'à 900 mg, maintenus quatre jours, puis diminution de 50 mg/jour jusqu'à 200 mg à continuer.

Résultats : Sédation de l'agitation lente à obtenir : au bout du seizième jour seulement.

Tolérance : Lassitude. Tremblements. Vertiges orthostatiques.

Crise comitiale au bout d'un mois de traitement, cette maladie étant par ailleurs exempte d'antécédents épileptiques. Cette crise a été unique.

Réapparition d'un syndrome neuroleptique provoqué antérieurement par la chlorpromazine, lors d'accès antérieurs.

Urée : 0,72 (taux élevé non imputable au Théralène).

Cholestérol : 1,86.

OBSERVATION N° 22

Mme B... Juliette, 61 ans. — Syndrome d'excitation de type maniaque chez une schizophrène.

Tableau clinique : Hospitalisée depuis 1934, présente par intermittence des troubles du comportement avec exaltation, agitation bruyante, grossièreté, instabilité, impulsivité paroxystique avec violences, insomnie.

Traitement : Théralène, 300 mg/jour augmentés de 50 mg/jour jusqu'à 600 mg/jour maintenus pendant deux jours, diminution de 100 mg/jour jusqu'à une dose d'entretien de 100 mg/jour.

Résultats : Amélioration dès le deuxième jour.

Guérison de l'accès au dixième jour.

Pas de rechute depuis cinq mois.

Tolérance : Somnolence au début.

Pouls et T.A. non modifiés.

III. — ETATS D'AGITATION SYMPTOMATIQUES D'OLIGOPHRENIE OU DE DEMENCE

(5 observations)

OBSERVATION N° 23

Mlle F... Jacqueline, 26 ans. — Oligophrénie.

Tableau clinique : Arriération mentale très importante, au niveau de l'imbécillité, associée à de gros troubles du caractère et du comportement, centrés par l'agressivité et l'impulsivité clastique.

— Légèrement améliorée par le Largactil.

— Peu modifiée par Stémétel et Cure de Sakel.

— non influencée par le Plégicil.

Traitement : Théralène, 300 mg, augmentés jusqu'à 800 mg, dose maxima maintenue depuis trois mois.

Résultats : Amélioration restant discrète malgré une forte posologie. Moins agressive toutefois, la malade est susceptible d'une adaptation à des travaux de bas niveau.

Tolérance : Pouls et T.A. inchangés. Electrocardiogramme normal.

Numération globulaire : Hématies : 4.185.000.

Leucocytes : 5.600.

Hb % : 85 %.

Formule leucocytaire : Lymphocytes : 17,5 %.

Monocytes : 1,5 %.

Polyn. neutroph. : 79,5 %.

Polyn. éosin. : 1,5 %.

OBSERVATION N° 24

Mlle M... Pierrette, 17 ans. — Oligophrénie.

Tableau clinique : Etat d'agitation chez une arriérée au niveau de l'imbécillité. Traitée par le Sarpagan liquide (XXX à XC gouttes/jour pendant 15 mois) sans résultat appréciable.

Traitement : Théralène, 150 puis 300 mg/jour de façon continue depuis huit mois.

Résultat : La sédation de l'agitation, obtenue dès le deuxième jour, persiste actuellement. La malade, jusqu'alors incapable du moindre travail, peut désormais être justiciable d'une ergothérapie de bas niveau.

Tolérance : Somnolence les trois premiers jours.

T.A. 10/6, inchangé.

OBSERVATION N° 25

Mlle R... Rolande, 24 ans. — Oligophrénie.

Tableau clinique : Troubles du caractère et du comportement chez une débile mentale. Impulsions. Agressivité. Réactions clastiques. Erotisme. Instabilité motrice.

Plusieurs séjours antérieurs, où l'agitation a été légèrement calmée par pyrétothérapie associée au Largactil, Plégicil et surtout Mopazine 300 mg per os + 50 mg I.-M.

Traitement : Théralène, 300 mg/jour pendant un mois, puis 400 mg pendant deux mois, puis 600 mg pendant deux mois et demi.

Résultat : Amélioration discrète malgré les fortes posologies, à peu près équivalente à celle obtenue grâce à la Mopazine.

Tolérance : Excellente.

Avant traitement : Urée : 0,40.

Cholestérol : 1,90.

En cours de traitement : Urée : 0,48.

Cholestérol : 2,50.

Electrocardiogramme : Petit bloc de branche incomplet droit non directement imputable au Théralène.

OBSERVATION N° 26

Mme C... Gabrielle, 65 ans. — Démence alcoolique.

Tableau clinique : Agitation épisodique, instabilité, excitation bruyante, turbulence nocturne liée à des résidus hallucinatoires.

Traitement : Théralène, 200 mg/jour depuis cinq mois.

Résultats : Amélioration dès le deuxième jour, rapidement progressive.

Persistence du syndrome hallucinatoire, mais très atténué et se résumant à une soliloquie discrète.

Possibilité d'activité réduite.

Tolérance : Somnolence les trois premiers jours de traitement.

Pouls et tension non modifiés.

OBSERVATION N° 27

Mme C... Joséphine, 68 ans. — Confusion mentale pré-sénile.

Tableau clinique : Hospitalisée en avril 1959 pour un syndrome confusionnel avec agitation psycho-motrice considérable, désorientation, fausses reconnaissances, vagues idées de persécution, crainte d'être empoisonnée, troubles de l'humeur avec réactions agressives imprévisibles. Diathèse diabétique surajoutée.

Traitement : Théralène, 120 mg/jour per os, auxquels on substitue, du fait du refus de la malade, la voie I.-M., jusqu'à 200 mg/jour. On peut ensuite reprendre la voie orale et entreprendre au bout de 20 jours une dégression de 50 mg/jour, jusqu'à une dose d'entretien de 150 mg/jour.

Résultats : Légèrement plus calme pendant les dix premiers jours du traitement, la malade devient ensuite rapidement moins agressive et hostile, puis souriante et aimable. L'alimentation redevient normale et toute agitation a disparu, malgré la persistance d'un certain degré de confusion résiduelle.

Tolérance : Pas de somnolence.

Variations tensionnelles minimales.

A l'entrée : Urée : 0,45.

Cholestérol : 3,27.

En cours de traitement : Urée : 0,60.

Cholestérol : 2,29.

IV. — PSYCHOSES CHRONIQUES

a) *Délires hallucinatoires chroniques*

(3 observations)

OBSERVATION N° 28

Mlle G... Suzanne, 62 ans. — Délire hallucinatoire chronique.

Tableau clinique : Syndrome délirant riche à thèmes de persécution, d'empoisonnement. Mécanisme hallucinatoire (hallucinations auditives, olfactives et visuelles). Exaltation psycho-motrice continue entraînant des réactions antisociales, avec grossièreté, véhémence, agitation bruyante. Structure revendicatrice, récriminations incessantes. Insomnie. Perte de toute activité.

Hospitalisée depuis 1935, tous les traitements entrepris ont été des échecs plus ou moins patents : nombreuses séries de sismothérapie, Largactil (900 mg/jour), Plégicil (8 cpr/jour).

Traitement : Théralène, 300 mg par voies orales et intra-musculaires associées.

Résultats : Diminution de l'activité sthénique revendicatrice.

Atténuation du syndrome hallucinatoire.

Reprise d'activités abandonnées depuis deux ans.

Reprise du sommeil.

Remarque : La malade refusant de prendre plus de 160 mg (16 comprimés) à la fois, et présentant une intolérance locale aux injections intra-musculaires, l'abandon d'une posologie efficace amène rapidement un retour à la situation clinique antérieure.

Tolérance : Pas de modifications du pouls ni de la température.

OBSERVATION N° 29

Mme P... Jeanne, 83 ans. — Délire hallucinatoire chronique.

Tableau clinique : Syndrome délirant à thèmes prédominants de persécution. Systématisation entraînant des réactions antisociales adaptées aux thèmes délirants. Mécanisme hallucinatoire auditif prévalent. Conservation relative du fonds mental.

Traitement : Théralène, 150 mg/jour, augmentés de 50 mg/jour jusqu'à 300 mg, puis retour progressif à la dose initiale.

Résultats : Sédation de l'agitation dès le début du traitement.

S'étonne spontanément de la disparition des « coups de téléphone » de la part de ses persécuteurs. En conclut qu'« ils sont tous morts ».

Critique partielle ultérieure du syndrome hallucinatoire mais reliquats délirants.

Réinsertion familiale possible désormais.

Tolérance : Somnolence les premiers jours.

T.A. inchangée (19/8).

OBSERVATION N° 30

Mme T... Lucie, 72 ans. — Délire hallucinatoire chronique.

Tableau clinique : Syndrome hallucinatoire auditif et visuel avec participation onirique. Thèmes délirants de persécution. Agitation psycho-motrice.

Un premier séjour de six mois, en 1956, a été traité difficilement par 300 mg de Largactil.

Traitement : Théralène, 90 mg/jour, augmenté progressivement jusqu'à 300 mg par jour, maintenu pendant un mois, puis diminution progressive à 200 mg/jour.

Résultats : Atténuation du syndrome hallucinatoire au bout de 15 jours. Disparition complète et critique satisfaisante du syndrome psycho-sensoriel au bout d'un mois et demi.

Tolérance : Vertiges orthostatiques.

Somnolence.

Baisse tensionnelle : 23/12 au début de la cure, 18/9 en cours de traitement.

— Par ailleurs, il faut signaler que cette malade est porteuse d'un souffle systolique d'insuffisance mitrale fonctionnelle, avec troubles du rythme de type extra-systolique en salves.

Hypertrophie ventriculaire gauche bien compensée, et sur laquelle le traitement n'a pas donné lieu à des incidents d'insuffisance cardiaque globale.

b) Schizophrénies :

Schizophrénies chroniques (3 observations)

Démences paranoïdes (4 observations)

Hébéphréno-catatonie (1 observation)

OBSERVATION N° 31

Mlle M... Simone, 26 ans. — Schizophrénie chronique.

Tableau clinique : Schizophrénie évoluant depuis plusieurs années. Diminution importante de l'activité et perte de l'initiative motrice. Indifférence profonde. Impulsivité et réactions violentes.

Nombreux séjours antérieurs dans les hôpitaux psychiatriques.

Amélioration discrète lors d'une première cure de Sakel, puis échec des autres thérapeutiques mises en œuvre (électro-chocs, Largactil, Serpasil, Lobotomie préfrontale bi-latérale).

Légèrement améliorée par le Largactil à 400 mg/jour, celui-ci est par la suite devenu inefficace.

Traitement : Théralène, 200 mg/jour pendant un mois et demi, puis augmentation jusqu'à 800 mg/jour pendant deux mois et demi.

Résultats : Aucun symptôme n'est amélioré sauf l'impulsivité et les réactions clastiques et violentes qui se sont raréfiées et ont perdu de leur intensité. Oppositionnisme moindre, mais reste toujours très inadaptée.

Tolérance : T.A. et pouls non modifiés.

Tolérance sanguine bonne.

Numération globulaire : Hématies : 4.230.000.

Leucocytes : 2.400.

Hb % : 95 %.

Formule leucocytaire : Lymphocytes : 19,5 %.

Monocytes : 5 %.

Polyn. neutroph. : 74 %.

Polyn. éosin. : 1,5 %.

OBSERVATION N° 32

Mlle V... Anne, 64 ans. — Schizophrénie chronique.

Tableau clinique : Tableau polymorphe à type de déséquilibre psychique avec troubles du comportement, inadaptabilité sociale, violences, insultes, propos grossiers, refus d'aliments.

Alternance de type cyclothymique de périodes d'inertie avec bradypsychie et apragmatisme, et d'épisodes d'excitation sur un fonds d'affaiblissement intellectuel global.

Amélioration par les neuroleptiques, mais interruption depuis plusieurs mois de tout traitement neuroleptique en raison d'accidents extra-pyramidaux intenses (akathisie, tremblement, etc...).

Traitement : Théralène, 200 mg/jour, réduits dès le quatrième jour à 100 mg, puis porté à 160 mg/jour de façon continue.

Résultat : Disparition rapide de l'agitation sans amélioration nette du comportement délirant.

Tolérance : Importante réaction d'intolérance les premiers jours : syncopes orthostatiques à répétition, gesticulations désordonnées, etc... Disparition progressive de ces troubles malgré la poursuite du traitement qui reste par la suite bien toléré.

OBSERVATION N° 33

Mlle V... Marie, 34 ans. — Schizophrénie chronique.

Tableau clinique : Hospitalisée depuis 1947 à Sainte-Anne pour un état d'excitation atypique avec réactions impulsives survenu en cours de grossesse, ayant évolué vers la chronicité.

Transférée au service en 1958, présente un syndrome discordant avec impulsivité, préciosité, stéréotypies, perte du contact affectif avec l'ambiance, hallucinations auditives sous-tendant un réseau délirant non systématisé. Fonds mental conservé. Irritabilité et impulsivité entraînant de graves troubles du comportement.

Traitée à Sainte-Anne par cure de Sakel, pyrétothérapie, sismothérapie sans résultat appréciable ; les neuroleptiques (chorpromazine) associés à la sismothérapie sont rapidement devenus inefficaces.

Traitement : Théralène, 300 mg/jour, augmentés de 50 mg/jour jusqu'à 600 mg/jour, dose maintenue à ce jour.

Résultats : Diminution très rapide de l'impulsivité et de l'agressivité. Insertion possible dans une équipe d'ergothérapie, adaptation progressive du comportement social.

Tolérance : Aucune modification de la T.A. qui reste basse (9,5/6).

OBSERVATION N° 34

Mme D... Rolande, 41 ans. — Schizophrénie paranoïde.

Tableau clinique : Syndrome paranoïde ancien avec hallucinations auditives et psychiques. Idées de persécution pauvres, sans systématisation, stéréotypées. Syndrome d'action extérieure très actif. Maniérisme. Indifférence affective masquée par des périodes d'exaltation intellectuelle avec récrimination, protestations et injures. Hostilité diffuse. Agressivité. Impulsivité entraînant un comportement violent et antisocial.

Tous les traitements pratiqués ont été peu actifs : sismothérapie, cures de Sakel itératives, injections intra-cérébrales de novocaïne, neuroleptiques (Largactil, Plégicil).

Traitement : Théralène, 300 mg/jour d'emblée, augmentés de 100 mg/jour jusqu'à 600 mg.

Résultats : Sédation des troubles agressifs et des violences. Adaptation possible dans l'environnement hospitalier. Persistance d'une activité délirante et autistique, mais calme et silencieuse.

Tolérance : Pas d'incidents cardiotensionnels.

Une crise comitiale (mais antécédents ménigétiques graves).

Avant traitement : Urée : 0,52.

Cholestérol : 2 g.

En cours de traitement : Urée : 0,60.

Cholestérol : 2,63.

OBSERVATION N° 35

Mme P... Simone, 34 ans. — Schizophrénie paranoïde.

Tableau clinique : Début en 1956 par un syndrome d'aspect schizophrénique avec apragmatisme, rationalisme morbide, syndrome d'influence flou avec vagues idées de persécution, réponses à côté, désinsertion du réel, diffluence de la pensée, barrages, flou de la pensée. Rêverie morbide. Soliloquie. Indifférence affective profonde dissimulée par des réactions émotives superficielles excessives.

Structure caractérielle paranoïaque avec orgueil, méfiance, inadaptabilité sociale, mise en évidence par les tests projectifs (Rorschach, T.A.T.). Les différents traitements (cure de sommeil, cure de Sakel, électro-chocs prolongés, Stémétil, Covatine) pratiqués au cours des cinq hospitalisations successives n'ont amené que des résultats très superficiels ne modifiant pas le comportement de la malade. Tous les essais successifs de resocialisation et de rééducation n'ont abouti qu'à des échecs.

Traitement : Théralène, 100 mg/jour au début, augmentés de 50 mg/jour jusqu'à 300 mg.

Résultats : Au bout de six jours, amélioration du comportement qui devient moins rigide, reprise d'une activité pragmatique. Réinsertion dans le réel.

Diminution de la composante caractérielle antisociale permettant d'alléger considérablement le pronostic.

Tolérance : Pas de modifications tensionnelles.

Avant traitement : Urée : 0,40.

En cours de traitement : Urée : 0,37.

Cholestérol : 2,47.

L'électrocardiogramme montre : une « ischémie sous-épicaudique antérieure ». Aplatissement global de QRS (bas voltage). Aplatissement des ondes T, surtout en V1, V2, V3 et V4.

Toutes ces modifications ne paraissant pas pouvoir être imputées au Théralène.

OBSERVATION N° 36

Mme M... Marie, 45 ans. — Schizophrénie paranoïde.

Tableau clinique : Entre au service en mai 1957, à la suite de troubles du comportement très importants paralysant l'activité sociale et familiale : violences, scènes de jalousie, périodes de claustration avec mutisme, alternant avec des périodes d'exaltation avec véhémence, volubilité, soliloque.

A l'entrée, elle extériorise avec réticence un très riche syndrome délirant à mécanisme hallucinatoire auditif, non systématisé, à thèmes prédominants de persécution, évoluant manifestement mais à bas bruit, depuis plusieurs années.

La malade désigne ses persécuteurs par « on », « ils », sans préciser davantage leur identité, les entend, leur répond et leur manifeste son hostilité en les injuriant ou en les menaçant d'avoir recours à la justice pour faire reconnaître ses droits.

Le syndrome hallucinatoire s'insère dans un vaste syndrome d'automatisme mental avec commentaires des actes, sentiment d'emprise psychique, hallucinations motrices verbales, aboutissant à une dissociation objective de la personnalité : elle possède deux personnalités, l'une, Mme M..., parle de ses enfants de son mari avec un timbre de voix normal, l'autre, pathologique, est attribué à des médecins étrangers qui parlent par sa bouche : la syntaxe, l'élocution, la sémantique, le timbre de la voix sont alors différents et empreints d'un maniérisme affecté. Cette deuxième personnalité conduit avec la première un étrange dialogue empreint de pensée déréelle et n'aboutissant jamais à l'élaboration structurée d'un système délirant.

Comportement très opposant avec protestations contre son internement, mais conservation relative de l'activité.

Une cure de Sakel ne donne pas de résultat appréciable. La poursuite d'une cure neuroleptique à raison de 600 mg/jour per os amène une sédation superficielle des troubles du comportement, mais n'est pas suivie régulièrement.

Un essai de sortie échoue et est suivi d'une deuxième hospitalisation où le traitement par Théralène est institué.

Traitement : Théralène, 300 mg/jour.

Résultats : La malade accepte ce produit avec beaucoup moins de réticence que le Largactil, et, très vite, le syndrome hallucinatoire s'estompe, les thèmes délirants perdent de leur actualité et une reprise d'activité est possible.

La malade sort au bout de deux mois avec un traitement d'entretien de 200 mg/jour.

Tolérance : Somnolence diurne les huit premiers jours.
Aucune modification tensionnelle.

OBSERVATION N° 37

Mlle D... Louise, 69 ans. — Schizophrénie de type paranoïde.

Tableau clinique : Idées délirantes polymorphes à thèmes mystiques, érotiques, de persécution. Hallucinations cénesthésiques intenses intéressant surtout la sphère génitale. Paroxysmes d'agitation avec insomnie. Malade chronique antérieurement traitée par Largactil et Stémétil, abandonnés depuis deux ans en raison d'un important syndrome neuroleptique résiduel, persistant encore. Essai de traitement par azacyclonol (Frenquel) sans résultat.

Traitement : Théralène, 200 mg/jour.

Résultat : Disparition rapide de l'agitation.

Comportement social mieux adapté.

Atténuation du syndrome hallucinatoire.

Stabilisation avec 150 mg/jour.

Tolérance : Pas d'aggravation du syndrome neuroleptique séquellaire.
Quelques vertiges orthostatiques les premiers jours.

OBSERVATION N° 38

Mlle F... Aurore, 24 ans. — Hébéphréno-catatonie.

Tableau clinique : Début de la maladie il y a deux ans, par un syndrome dissociatif pauvre avec syndrome d'influence, bizarreries, indifférence affective, épisodes de mutisme, apragmatisme, asthénie, préoccupations hypocondriaques rationalisées, insomnie, préoccupations phobiques rationalisées (peur de mourir, de devenir folle), sentiment d'étrangeté, dépersonnalisation.

Cure de Sakel interrompue au 30^e coma à la suite d'un coma prolongé de plusieurs jours.

Traitement : Théralène, 300 mg/jour, puis dose d'entretien de 200 mg.

Résultats : Amélioration discrète de l'état mental autorisant la sortie.

Vue en consultation post-cure trois mois après sa sortie, elle confirme une amélioration (de même que ses parents) : réinsertion satisfaisante dans le milieu familial, atténuation de l'apragmatisme et de la passivité, reprise d'une activité ménagère adaptée, vellétés de travail rémunéré en dehors du milieu familial.

L'amélioration s'est poursuivie peu à peu depuis la sortie grâce à un maintien d'une dose d'entretien de 150 mg/jour.

Tolérance : Pas de somnolence.
Pouls et T.A. non modifiés.

3° Partie

1. EFFETS BIOLOGIQUES DU TARTRATE D'ALIMEMAZINE

Bien que nous n'ayons pas entrepris d'étude systématique de l'action éventuelle du produit sur les différents métabolismes, quelques notions d'ordre courant viennent accréditer l'opinion des auteurs concernant l'innocuité du tartrate d'alimémazine.

I. — ANALYSE DU SANG.

A) ANALYSE CHIMIQUE

1° *Substances minérales* : D'après un travail de HUGUENARD (1959), le bilan potassique cellulaire est positif dans plus de la moitié des cas. « Prise isolément, remarque-t-il, cette constatation serait sans valeur. Confrontée avec les autres résultats, elle devient une preuve de plus de la « repolarisation membranaire » obtenue ».

2° *Substances organiques* :

a) *Urée*. — Les taux d'urée sanguine paraissent évoluer indépendamment du traitement, les modifications constatées en plus ou en moins étant liées à tout un ensemble de facteurs dont la part respective est difficile à faire (troubles des conduites alimentaires, modifications de l'état général, vieillissement, etc...). Il est toutefois certain que le produit n'est jamais susceptible de modifier défavorablement des urémies normales avant l'institution du traitement.

b) *Cholestérol*. — Les mêmes remarques concernent l'étude de la cholestérolémie qui semble varier en toute indépendance.

c) *Glycémie*. — Le taux du sucre sanguin reste constant au cours de la cure.

Par ailleurs, le traitement chez une diabétique stabilisée (observation 27) n'a pas entraîné de modifications dans la posologie insulinique.

B) EXAMEN SÉROLOGIQUE

— Réaction de Bordet-Wassermann : aucune modification.

C) EXAMEN CYTOLOGIQUE

a) *Vitesse de sédimentation* : si elle est normale au départ, elle le reste encore après le traitement.

b) *Numération globulaire* : Erythrogramme, leucogramme et valeur en hémoglobine restent normaux en cours de traitement ou après celui-ci.

c) *Formule leucocytaire* : Elle ne montre pas de chute des éosinophiles, ni de variation globale significative. Il n'y a pas non plus, même lors des traitements intensifs et prolongés de variations au sein des lignées granulocytaires ou agranulocytaires. Nous n'avons à faire état d'aucune menace d'agranulocytose en particulier.

II. — ANALYSE DES URINES.

Aucune modification cytologique, ni chimique, ce qui permet de confirmer l'absence de toxicité parenchymateuse du produit.

Il n'y a jamais eu d'albumine imputable au traitement, d'autre part les albuminuries préexistantes au traitement n'ont pas été aggravées par celui-ci.

III. — ANALYSE DU LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN.

Les analyses fortuites de L.C.R. n'ont montré aucune modification imputable au produit.

II. — EFFETS SOMATIQUES DU TARTRATE D'ALIMEMAZINE

I. — ACTION SUR L'APPAREIL CIRCULATOIRE.

La fréquence de l'incidence, le plus souvent discrète, mais parfois grave, des cures neuroleptiques classiques sur le système cardio-vasculaire nous a incité à rechercher les effets secondaires éventuels du tartrate d'alimémazine sur l'appareil circulatoire.

a) *T.A.* — D'après P. HUGUENARD, les effets les plus constants du produit affectent la *tension artérielle*, dans le sens d'une hypotension constante ; modérée aux doses usuelles et bien tolérée chez le sujet alité, elle est fonction de la dose administrée, spontanément réversible. HUGUENARD remarque en outre que, lorsque la dose de tartrate d'alimémazine a été forte, l'hypotension constatée ne répond plus à l'adrénaline, mais encore à la nor-adrénaline.

GURTLER, ZOILA et les autres auteurs confirment cet effet discrètement hypotenseur du Théralène.

Nos observations ne font état que très rarement de discrètes modifications hypotensives, pouvant donner lieu à des vertiges orthostatiques, influencés pas les analeptiques banaux, et rapidement régressifs à la faveur de l'alitement ou de l'ajustement posologique.

b) *Pouls.* — Les divers travaux expérimentaux invoquent un effet tachycardisant inconstant, rare, et fugace, au contraire des autres neuroleptiques tous tachycardisants (sauf les dérivés réserpiniques). Parfois même on constate une bradycardie.

c) *Electrocardiogramme.* — Il n'est, d'après P. HUGUENARD, pas influencé, sauf dans le sens d'une amélioration de la repolarisation. L'effet quinidinique commun à toutes les phénothiazines n'apparaît qu'à des doses importantes.

Nous avons pratiqué un électrocardiogramme de contrôle chez une dizaine de malades soumis au traitement par Théralène. La presque totalité n'a montré aucune anomalie.

Dans deux cas (Observations 13 et 25), l'E.C.G. (Dr CLÉMENT) a montré un bloc de branche ébauché ne traduisant pas nécessairement une action directe du Théralène.

Dans un autre cas (Observation 7), un bloc de branche gauche, complet dans la plupart des dérivations, a été constaté lors d'une posologie élevée chez une malade par ailleurs depuis longtemps soumise à divers neuroleptiques. La réduction posologique a amené une disparition complète des images de bloc, avec toutefois persistance d'une légère ischémie antéro-septale, non directement imputable au traitement. Ces faits méritent d'être rapprochés des constatations de HUGUENARD (1959) : élargissement de QRS au cours d'une perfusion veineuse de tartrate d'alimémazine.

d) *Incidents cliniques.* - GURTLE rapporte un début de syncope chez un sujet âgé, ZOILA note également des tendances lipothymiques (pâleur, tachypnée, angoisse) chez certains sujets âgés.

Nous n'avons pour notre part constaté que chez une seule malade, en début de traitement des épisodes véritablement syncopaux ; mais de simples vertiges orthostatiques, aisément corrigés par les analeptiques, l'alitement ou la réduction posologique sont assez fréquents. *A fortiori* aucun collapsus n'a été constaté.

Signalons enfin que nous n'avons jamais eu à redouter d'incidents phlébitiques, dans l'apparition desquels l'action favorisante des neuroleptiques classiques a pu être incriminée.

II. — ACTION SUR L'APPAREIL RESPIRATOIRE.

HUGUENARD signale la rareté de troubles ventilatoires, de type tachypnéique, sans diminution apparente de la ventilation/minute.

ZOILA rapporte un cas d'état dyspnéique chez un asthmatique.

Notre expérimentation est exempte d'incidents de ce type, le produit ne possédant pas, en particulier, l'action bronchoplégique de la promazine.

III. — ACTION SUR L'APPAREIL DIGESTIF.

Le tartrate d'alimémazine ne provoque pas de troubles du transit gastro-intestinal. Pas de nausées ni de vomissements. Toutefois, ZOILA signale un cas rapidement régressif de rétention intestinale.

La tolérance gastrique paraît meilleure qu'avec les autres neuroleptiques, les épisodes gastralgiques avec brûlure étant exceptionnels et imputables à des traitements per os intensifs et prolongés.

Le seul inconvénient paraît résider dans la présentation du produit qui, du fait du faible dosage, à 10 mg, nécessite la prise fastidieuse et parfois redoutée d'un nombre impressionnant de comprimés.

Enfin la tolérance hépatique est bonne, et aucun incident de type ictérique n'a jusqu'à ce jour été relevé.

IV. — ACTION SUR L'APPAREIL URINAIRE.

Aucune modification de la diurèse, aucune modification chimique ou cytologique dans notre expérimentation. bien que ZOILA ait constaté dans ses observations un cas de rétention transitoire d'urine.

V. — ACTION SUR LE SYSTEME NEURO-MUSCULAIRE.

HUGUENARD signale la production d'une hyperexcitabilité neuro-musculaire discrète dans 7 cas sur 10.

ZOILA, ainsi que GURTLE, remarquent pour leur part l'action hypotonisante du produit.

VI. — ACTION SUR LE SYSTEME NEURO-VEGETATIF.

Le tartrate d'alimémazine paraît exempt des effets secondaires désagréables communs à la plupart des autres neuroleptiques.

Vagolytique discret, il peut toutefois provoquer parfois de la sécheresse de la bouche et de la gêne à l'accommodation.

VII. — ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL.

a) *Action hypothermisante.* — Constante, modérée et fonction de l'âge d'après HUGUENARD, elle n'a dans notre expérimentation jamais attiré de remarques particulièrement significatives.

b) *Action hypnogène.* — Elle est beaucoup plus nette, constante, la somnolence ainsi provoquée s'accompagnant souvent de cauchemars, surtout pendant les premiers jours du traitement. Si cette somnolence peut constituer un inconvénient dans les indications non psychiatriques du produit, elle apparaît en psychiatrie comme un avantage, surtout dans les états d'agitation ou d'anxiété où l'insomnie est la règle.

c) *Action sur le système extra-pyramidal.* — Nos observations confirment ici celles des auteurs. Susceptibles parfois, ainsi que l'avaient montré GURTLE et SIGWALD, de faire régresser des syndromes parkinsonniens, le tartrate d'alimémazine est également actif sur certains syndromes neurologiques thérapeutiques : c'est ainsi que dans notre observation n° 5, les myoclonies labio-linguales consécutives à un traitement antérieur par la prochlorpémazine ont disparu lors de l'institution du traitement par Théralène, pour réapparaître lors de la dégression posologique.

Aux doses employées, et jusqu'à ce jour, le tartrate d'alimémazine n'a jamais déterminé l'apparition de manifestations importantes du « Syndrome neuroleptique ». Cependant certaines malades antérieurement traitées par des doses élevées de chlorpromazine ou de prochlorpérazine ont présenté transitoirement, au début de l'administration du tartrate d'alimémazine, une rechute de syndrome neuroleptique antérieur. D'autre part, l'administration continue du produit à des doses élevées pendant plusieurs mois entraîne parfois un état akinétique plus ou moins accentué avec traits figés, disparition des mouvements associés, marche à petits pas, réduction de l'activité, sans mouvements anormaux ni hypertonie.

d) *Action convulsivante.*

1° *Constatations cliniques* : GURTLE fait remarquer que le tartrate d'alimémazine abaisse le seuil de convulsivité au cours de la sismothérapie.

D'autre part, ZOILA rapporte deux cas de crises comitiales survenues en cours de traitement, et à des doses supérieures à 500 mg/jour, chez des malades cliniquement détériorées ayant présenté un probable processus encéphalopathique.

Notre étude met en relief deux éléments :

— d'une part l'absence d'aggravation clinique chez les épileptiques soumis au traitement par tartrate d'alimémazine, et par ailleurs stabilisés par leur traitement anti-épileptique,

— d'autre part la constatation de crises comitiales chez trois malades exemptes d'antécédents épileptiques patents. (Observations 7, 21 et 34.) Dans ces trois cas les crises sont survenues alors que les doses employées étaient considérables et ne se sont pas reproduites après réduction de la posologie.

2° *Constatations Electro-encéphalographiques* (Docteur FADEUILHE) : Nous avons procédé à des enregistrements électro-encéphalographiques chez 20 malades traitées par le Théralène à des doses variant de 200 mg à 1.000 mg.

Chez certaines d'entre elles, un E.E.G. a été pratiqué avant l'institution de la thérapeutique par le Théralène, ce qui a permis un contrôle plus précis.

Nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

a) Il est tout d'abord utile de noter que presque tous les enregistrements sont perturbés par de nombreux artéfacts et cela d'autant plus que la dose de Théralène est plus élevée. Parmi ces artéfacts, les myogrammes surchargent souvent de façon très importante les tracés dont l'analyse a été quelquefois impossible ;

b) Si nous n'avons jamais observé de tracé très perturbé, il semble cependant que les doses voisines de 800 mg soient celles pour lesquelles apparaissent quelques anomalies : le tracé est alors mal organisé, le rythme de base est mal individualisé, actif et pointu avec des renforcements paroxystiques, entremêlé d'accidents dysrythmiques diffus ;

c) Mais il n'est jamais apparu d'anomalies spécifiquement comitiales, mêmes chez les malades qui ont présenté des crises convulsives ;

d) Quelques malades épileptiques bien équilibrées ont été traitées par le Théralène : cette thérapeutique n'a pas modifié leur tracé (contrairement à ce qui se rencontre assez souvent chez les comitiaux en traitement par le Largactil) ;

e) L'hyperpnée, la stimulation lumineuse intermittente, n'ont montré aucun effet activant ; nous n'avons jamais obtenu notamment, par la stimulation photique de réponses anormales, pointes, pointes-ondes, etc., ni de manifestations cliniques de type myoclonique, même pour des doses élevées de Théralène (on sait que ceci s'observe parfois au cours de la thérapeutique par la chlorpromazine).

VIII. — ACTION DU THERALENE SUR LES MANIFESTATIONS PSYCHOPATHIQUES.

A) TROUBLES DE L'HUMEUR.

a) *Mélancolie.*

Ainsi que nous l'avons rappelé en détail au début de ce travail, GURTLE et Collaborateurs, ZOILA et Collaborateurs, ont, dès l'introduction du tartrate d'alimémazine en thérapeutique psychiatrique, traité avec ce produit différents états dépressifs et ont obtenu des résultats encourageants.

Notre propre expérience en ce domaine est limitée à quatre observations, tout au moins en ce qui concerne l'emploi dans de telles indications du Théralène SEUL. Les résultats bruts obtenus dans ces quatre cas sont très favorables puisque deux malades ont été guéries en quelques jours, qu'une troisième a été nettement améliorée, alors qu'une seule malade n'a tiré aucun bénéfice du traitement. L'optimisme que pourraient suggérer ces résultats bruts doit toutefois être tempéré par le fait qu'une des deux malades considérées comme guéries est revenue peu après dans le service et a dû être traitée par électro-narcose ; quant à la malade améliorée, elle n'a pu être stabilisée que grâce à l'adjonction ultérieure d'Imipramine.

Ayant intentionnellement limité ce travail à l'étude des effets du Théralène employé seul, nous ne dirons ici que pour mémoire l'intérêt que nous a paru présenter l'association Théralène-Tofranil : le premier calme rapidement l'anxiété et l'insomnie des mélancoliques et atténue les effets excitants du Tofranil, le second opère au bout de quelques jours, dans les cas favorables, un renversement de l'humeur comparable à celui que produit la convulsivothérapie.

b) Accès d'agitation de type maniaque.

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature mention d'essais systématiques en ce domaine. Les 18 observations que nous rapportons ici établissent la remarquable activité du Théralène sur ce type de troubles. L'accès maniaque franc, isolé ou symptomatique d'une psychose périodique, guérit en 10 à 12 jours en moyenne, l'accès d'agitation de type maniaque au cours de psychoses chroniques est jugulé souvent en une à deux semaines. Dans les deux cas, une posologie importante variant entre 0,50 et 1 g par jour est nécessaire.

Plusieurs de nos malades, traitées par d'autres neuroleptiques lors d'accès antérieurs, permettent une comparaison valable : le Théralène s'est montré au moins aussi rapidement efficace que le Largactil ou le Téméntil. La posologie efficace est pratiquement superposable à celle du Largactil, 4 à 5 fois supérieure à celle du Téméntil. Les troubles secondaires sont beaucoup plus rares qu'avec le Téméntil ou même qu'avec le Largactil. Par contre, il semble que les rechutes soient plus fréquentes après l'arrêt du traitement. Peut-être faut-il en rendre responsable notre excessif optimisme des premières cures qui nous a conduit à cesser prématurément l'administration de la drogue.

Aussi efficace que les neuroleptiques classiques, et mieux supporté qu'eux, le Théralène peut leur être préféré dans le traitement des accès maniaques et assimilés. Le seul inconvénient que présente le choix de ce neuroleptique dans de telles indications tient à son activité convulsivante à hautes doses, plus marquée que celle des autres neuroleptiques. Toutefois les crises comitiales qui peuvent survenir dans ces conditions sont rares et sans lendemain ; elles ne s'accompagnent, en particulier, d'aucune perturbation durable du tracé électroencéphalographique.

B) EFFET SYMPTOMATIQUE SUR L'AGITATION CHEZ LES OLIGOPHRÈNES ET LES DÉMENTS.

Pas plus que les autres neuroleptiques le Théralène n'a d'action curative sur ces formes d'agitation, mais seulement une action symptomatique suspensive. La dose nécessaire est très variable selon les cas. Telle démente sénile turbulente a été plongée dans une somnolence

persistante avec 30 mg par jour alors que telle oligophrène déchaînée n'est maintenue sociale qu'au prix de l'absorption sans défaillance de 800 mg par jour depuis six mois.

Le Théralène peut être préféré aux autres neuroleptiques dans ces indications en raison de sa faible toxicité ou encore à titre de relai thérapeutique.

C) ETATS PSYCHOPATHIQUES CHRONIQUES.

a) *Délire hallucinatoire.*

L'activité hallucinolytique du Théralène a été mise en évidence par tous les auteurs qui l'ont employé dans ces conditions (GURTNER, ZOILA, PÉLISSIER). Notre propre expérience confirme entièrement leur façon de voir.

Les résultats les plus spectaculaires sont obtenus dans les comportements délirants où les hallucinations auditives sont au premier plan et où l'élément dissociatif est limité : les deux observations de délire hallucinatoire d'involution que nous rapportons sont très démonstratives à cet égard : disparition très rapide des phénomènes psychosensoriels bientôt suivie d'une critique plus ou moins adaptée des convictions délirantes. L'échec observé dans l'observation 28, concernant un délire hallucinatoire chronique de structure paranoïque, est imputable aux difficultés insurmontables rencontrées dans l'application du traitement et non à l'inefficacité du produit.

b) *Schizophrénie.*

Mais cette action hallucinolytique n'explique pas seule les résultats obtenus dans certains états schizophréniques parvenus pourtant à un stade avancé de leur évolution : globalement, sur les huit cas de schizophrénie soumis au Théralène, nous avons obtenu :

- 3 améliorations discrètes (atténuation des signes les plus perturbateurs). (Observations 31, 32, 37.)
- 2 améliorations du comportement hospitalier permettant l'accès aux différentes formes de psychothérapie. (Observations 33, 34.)
- 3 stabilisations permettant une réinsertion sociale sous condition d'une poursuite de la thérapeutique. (Observations 35, 36, 38.)

Sauf pour l'observation 38, il s'agissait de malades chez qui tous les autres traitements avaient échoué ou avaient cessé d'être efficaces. Aussi, à notre sens, les comportements dissociatifs représentent-ils l'indi-

cation de choix du Théralène. Indication négative d'abord : le traitement devant être poursuivi sans relâche pendant des mois et des années, il est essentiel, à activité égale, de préférer le produit qui entraîne le moins de troubles secondaires. Mais indication positive aussi, certains symptômes, en effet, se montrent indiscutablement plus sensibles au Théralène qu'aux autres neuroleptiques.

Bien que notre expérience en ce domaine soit encore limitée il nous semble, en particulier, que l'on n'observe pas, avec le Théralène, ces comportements de passivité qui prennent si souvent la place de l'agitation chez les schizophrènes chroniques traités par le Largactil. Si l'on admet, avec BALVET (1959), que cette passivité est davantage la conséquence de l'état psychopathique lui-même que de l'intoxication médicamenteuse, il est permis de suggérer que le Théralène exerce une action curative sur ces syndromes de passivité.

CONCLUSIONS

Le Tartrate d'Alimémazine, nouveau venu dans la série déjà longue des dérivés de la phénothiazine, s'est signalé à l'attention des psychiatres en raison de ses propriétés pharmacodynamiques et des résultats de l'expérimentation animale qui faisaient prévoir une toxicité humaine faible.

Les essais cliniques que nous avons entrepris dans le Service du Docteur G. LECOMTE, à l'Hôpital Psychiatrique de La Charité-sur-Loire (Nièvre), avaient pour but :

- de vérifier l'inocuité du produit,
- de tester son activité neuroleptique générale et de la comparer à celle des autres neuroleptiques,
- de rechercher d'éventuelles indications psychiatriques électives du Tartrate d'Alimémazine.

En ce qui concerne la *toxicité* du produit, nos conclusions s'accordent avec les prévisions théoriques et avec les constatations cliniques des autres auteurs qui l'ont utilisé : la tolérance générale du Tartrate d'Alimémazine est excellente. Seules de très hautes doses (de l'ordre de 800 mg par jour) très longtemps poursuivies, déterminent parfois des incidents rapidement réversibles avec l'arrêt du traitement : sur le plan cardio-vasculaire troubles plus ou moins marqués de la conduction auriculo-ventriculaire ; sur le plan neurologique, crises comitiales sans perturbations électroencéphalographiques caractéristiques ; petits syndromes akinétiques sans mouvements anormaux.

L'*activité neuroleptique* générale du tartrate d'alimémazine est voisine de celle de la chlorpromazine en ce sens qu'il faut employer des doses identiques pour obtenir des résultats comparables : les accès d'agitation de type maniaque — dont nous connaissons d'avance la sensibilité à la chlorpromazine — nous ont fourni, à cet égard, un matériel de travail particulièrement fécond.

Notre propre expérience, confrontée avec celle des autres auteurs qui ont employé ce produit, permet de résumer ainsi les *indications* du tartrate d'alimémazine en thérapeutique psychiatrique :

1° Le syndrome maniaque et les différents états d'agitation aiguë ne constituent que des *indications relatives* : le tartrate d'alimémazine ne s'y montre pas sensiblement plus actif que les autres neuroleptiques et la brièveté des cures dans ce type d'indications laisse au second plan les différences de toxicité chronique ;

2° Dans la mélancolie et les états dépressifs il est rare que le thérapeute demande aux neuroleptiques une guérison véritable. Il les utilise plutôt comme adjuvants d'un traitement plus radical : du fait de son indiscutable action anxiolytique, de son action euphorisante discrète et de son action somnifère, le tartrate d'alimémazine mérite de ce point de vue une *situation privilégiée* ;

3° Mais ce sont les états psychopathiques à évolution progressive — systématisés ou dissociatifs — qui nous paraissent constituer *l'indication de choix* du tartrate d'alimémazine : non seulement le tartrate d'alimémazine se montre aussi efficace que les autres neuroleptiques sur les symptômes positifs de ces affections (hallucinations, délire, agitation, etc.), pour une toxicité moindre — ce qui est essentiel dans ces indications où le traitement doit être poursuivi pendant des années — mais encore il nous paraît doué d'une activité particulière sur la passivité si fréquente chez les psychotiques chroniques traités par les neuroleptiques classiques.

BIBLIOGRAPHIE

- ABELY Paul, Mme N. RICARDEAU. — La Thérapeutique psychiatrique. Son évolution depuis 40 ans (de 1919 à 1959). Essai d'appréciation de son avenir. *Annales Médico-Psychologiques*. Mai 1959.
- BALVET Paul. — Les comportements de passivité au cours de la chimiothérapie des Psychoses. Journée de Thérapeutique Psychiatrique. H.P. du Vinatier, *Journal de Médecine de Lyon*, 1959.
- CALLAWAY J.L. et OLANSKY S. — Triméprazine. Médicament adjuvant dans le traitement des dermatoses aggravées de prurit. *North Carolina Méd. Journal* 320, avril 1957.
- COURVOISIER S., DUCROT, FURNEL et JULOU. — Propriétés pharmacologiques générales d'un nouveau dérivé de la phénothiazine, neuroleptique puissant à action neurovégétative discrète, le chlorhydrate de (Méthyl-2'-diméthylamino-3' propyl-1')-10 phénothiazine (6549 R.P.). — *Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie*. Vol. CXV. Fasc. I-II. 1^{er} mai 1958.
- DENIKER Pierre. — Hibernothérapies et médicaments neuroleptiques en thérapeutique psychiatrique. Rapport pour le II^e Congrès International de Psychiatrie, Zurich, 1^{er}-7 sept. in *Encéphale*. 1957. T. XLVI, n° 3, pp. 280-378.
- DELAY. — Les psychotropes. *Vie Médicale*, juin 1958, pp. 33-35.
- DELAY et THUILLIER. — Psychopharmacologie des hypnotiques. *Vie Médicale*, n° de Noël 1958.
- DUMON G., DUMON-LEGRE, LAUGIER. — L'emploi du tartrate d'alimémazine dans la préparation à la bronchoscopie. *Revue de la tuberculose*, tome 22, n° 12. 1958, pp. 1177-1181.
- FELICIAN J. — Action du 6549 R.P. sur les syndromes extra-pyramidaux dûs aux neuroleptiques. Congrès de Psychiatrie et Neurologie de Strasbourg. 21-26 juillet 1958.
- FERNANDEZ ZOILA A., BASSET J. et Mme LEBRETON M. — Essai thérapeutique des états dépressifs par le tartrate d'alimémazine (6549 R.P.). *A.M.P.* n° 3. Mars 1959.
- FERNANDEZ ZOILA A., BASSET J. et Mme LEBRETON M. — Le tartrate d'alimémazine en thérapeutique psychiatrique. *Presse Médicale*. 67^e année. N° 23. 9 mai 1959, pp. 935-936.
- GAYRAL Louis et DAUTY Roger. — Nouvelles chimiothérapies en Psychiatrie. Rapport du Congrès des Médecins aliénistes et neurologistes de Lyon. LV^e session. 9-14 sept. 1957. Masson Ed.
- GOLDBERG et DIAMOND. — Evaluation d'un nouvel antiprurigineux, la triméprazine (témari). *Antib. Méd. et clin. Ther.* 5. N° 9, sept. 1958, pp. 582-584.

- GURTIER, SOOS et KHENE. — Essai d'un nouveau neuroleptique, le tartrate d'alimémazine (6549 R.P.). Congrès de psychiatrie et de neurologie Strasbourg, 21-26 juillet 1958.
- HUGUENARD P. — Essais expérimentaux et cliniques avec l'alimémazine (6549 R.P. ou Théralène). *Anesthésie, Analgésie, Réanimation*. T. XVI, n° 3. J.J.A. 1959.
- LECOMTE G. et MEIMOUN G. — Essais cliniques du tartrate d'alimémazine (6549 R.P.) dans quelques états psychotiques majeurs. Société de Neuropsychiatrie de la région lyonnaise. 24 mai 1959.
- LE GUILLANT et coll. — Le syndrome neuroleptique. *A.M.P.* Tome I, n° 2, février 1957, p. 316.
- MILSTEIN J. — Expérimentation clinique du 6549 R.P. (Théralène) dans les troubles fonctionnels digestifs. *Sem. des Hôp.*, 35^e année, n° 4, 30 janvier 1959, pp. 102-105.
- MILSTEIN J. — Action thérapeutique d'un dérivé de la phénothiazine, neurostatique et antihistaminique dans certains syndromes gastro-entérologiques dits « fonctionnels ». *Ouest Médical*. 11^e année, n° 24, 25 décembre 1958.
- PELISSIER (Mlle), FOURNEYRON et MAZERAN M. — Contribution à l'étude des effets thérapeutiques du tartrate d'alimémazine (6549 R.P.). Congrès de psychiatrie et neurologie de Tours, 8-13 juin 1959. *A.M.P.* n° 2-346, juillet 1959.
- PELLERAT J. — Etude d'un nouveau dérivé de la phénothiazine en dermatologie. Colloque de la Soc. Franç. de Dermatologie. Marseille, 19-21 octobre 1956.
- PILLISBURY, SHELLEY, HAMBRICK, HAMILTON et MESSENGER. — Le témaril, un nouvel antipurignieux. *Current news in dermatology*. Nov. 1957. Scotch. Ed.
- SIGWALD, BOUTTIER et Mme COURVOISIER. — Accidents neurologiques des médications neuroleptiques. *Revue Neurologique*. Tome 100. N° 6, juin 1959, p. 553.
- SIGWALD et RAYMONDEAU. — Les difficultés du traitement de la maladie de Parkinson. *Archiv. Médico-Chir. de Normandie*, n° 62. Novembre 1956.

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	27
PREMIÈRE PARTIE : LE TARTRATE D'ALIMEMAZINE.....	31
A) Généralités	31
B) Applications thérapeutiques	35
I. <i>Indications non Psychiatriques</i>	35
II. <i>Indications Psychiatriques</i>	37
DEUXIÈME PARTIE : OBSERVATIONS	41
I. Syndromes mélancoliques	42
II. Accès d'agitation de type maniaque	44
III. Etats d'agitation symptomatiques d'oligophrénie ou de démence	54
IV. Psychoses chroniques	56
TROISIÈME PARTIE :	
I. Effets biologiques du Tartrate d'Alimémazine .	63
I. Effets somatiques du Tartrate d'Alimémazine .	65
CONCLUSIONS	73
BIBLIOGRAPHIE	75

Vu : Le Président

DELAY (J.)

Vu : Le Doyen

BINET (L.)

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur

de l'Académie de Paris

SARRAIHL (J.)

